

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA TERAPÊUTICA DA
XEROSTOMIA EM DOENTES ONCOLÓGICOS COM HIPOSSIALIA
INDUZIDA POR RADIOTERAPIA DA CABEÇA E PESCOÇO**

FILIPPE MARINHO FERRAZ FREITAS

Orientadores:

Prof. Doutor António Duarte Sola Pereira da Mata

Prof. Doutor Daniel António de Sousa

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor

Ramo de Medicina Dentária e Especialidade de Biologia Oral

2020

**UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA**



**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA TERAPÊUTICA DA
XEROSTOMIA EM DOENTES ONCOLÓGICOS COM HIPOSSIALIA
INDUZIDA POR RADIOTERAPIA DA CABEÇA E PESCOÇO**

FILIPPE MARINHO FERRAZ FREITAS

Orientadores: Prof. Doutor António Duarte Sola Pereira da Mata
Prof. Doutor Daniel António de Sousa

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor
Ramo de Medicina Dentária e Especialidade de Biologia Oral

Presidente do Júri:

- Doutor João Manuel Mendes Caramês, Professor Catedrático e Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

Vogais:

- Doutor António Cabral de Campos Felino, Professor Catedrático Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
- Doutora Otilia Adelina Pereira Lopes, Professora Auxiliar Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
- Doutor António Duarte Sola Pereira da Mata, Professor Catedrático Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, orientador
- Doutor João Miguel Lourenço Silveira, Professor Auxiliar Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa
- Doutora Joana Rita Oliveira Faria Marques, Professora Auxiliar Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa
- Doutora Helena Cristina de Oliveira Francisco, Professora Auxiliar Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

*À memória dos meus avôs António e Joaquim,
e a toda a minha família e amigos*

**A vida é curta, a arte é longa,
a oportunidade fugaz, a experiência enganosa
e o julgamento difícil.**

Hipócrates, 400 aC

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho de investigação, desenvolvido no âmbito dos estudos de doutoramento é, naturalmente, fruto de inúmeros e inestimáveis contributos, que tive o privilégio de receber ao longo do meu percurso académico. A todos quantos, de uma maneira ou de outra, tiveram a gentileza de me ajudar, deixo aqui expresso o meu profundo sentimento de gratidão!

Aos meus orientadores, Prof. Doutor António Mata e Prof. Doutor Daniel de Sousa, agradeço a confiança depositada, a abnegada disponibilidade e o incessante empenho no processo de supervisão dos trabalhos. Ao Prof. Doutor António Mata, reconhecerei, sempre, agradecido, o incentivo e o estímulo. A inveterada admiração será perpetuada para além da minha memória. Ao Prof. Doutor Daniel de Sousa, deverei, grato, a estima e a consideração. Com ambos aprendi que, num exercício permanente de humildade intelectual, podemos compatibilizar o rigor da ciência e o humanismo da medicina.

Ao Prof. Doutor João Caramês, indelével referência na minha vida pessoal e profissional, agradeço a generosa amizade. Torno, aqui, público, o meu reconhecimento pelas oportunidades e desafios atribuídos aos longo dos últimos anos. Obrigado pela inspiração e motivação que me têm permitido crescer.

Ao Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO), particularmente ao Prof. Doutor António Mata e ao Prof. Doutor Duarte Marques, a quem agradeço a coordenação deste estudo. Ao Prof. Doutor João Silveira, Prof. Doutora Joana Marques, Prof. Doutor João Amaral, Dr. David Braz, Dra. Marta Lopes, Dr. Ivo Cavalheiro, Dr. Rúben Pereira, Dr. Rúben Trindade, Dra. Andreia Luís, Dr. João Godinho, Dra. Catarina Cardoso, Dra. Sara Mendes, Dr. Miguel Oliveira, Dra. Maria Grego Esteves e Dr. Pedro Gomes, estou agradecido pela preciosa colaboração no decorrer dos vários momentos neste projeto de investigação.

Ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), a todos os membros do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, em particular ao Dr. Rosa Santos, Prof. Doutor Daniel de Sousa, Prof. Doutor Carlos Zagalo e Dr. Miguel Vilarés, agradeço o amável acolhimento durante toda a realização do ensaio clínico naquela nobre instituição.

À Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), na pessoa do seu diretor, Prof. Doutor Luís Pires Lopes, quero expressar o meu agradecimento por todo o auxílio sempre prestado.

Aos meus Professores, antigos ou atuais Professores da FMDUL, de maneira singular ao Prof. Doutor António Vasconcelos Tavares, Prof. Doutor Arlindo Almeida, Prof. Doutor Paulo Coelho, Prof. Doutor César Mexia de Almeida, Prof. Doutor Clarimundo Emílio, Prof. Doutor Gil Alcoforado, Prof. Doutor António Ginjeira, Prof. Doutor Mário Bernardo, Prof. Doutor Jaime Portugal, Prof. Doutor João Aquino Marques e Prof. Doutora Cristina Neves, presto sentida homenagem por todos os ensinamentos.

Ao Departamento de Cirurgia e Medicina Oral da FMDUL, designadamente ao Prof. Doutor João Caramês, Dr. Lino Cerejeira, Dra. Ana Louraço, Dra. Beatriz Batalha e Dr. João Tiago Ferreira, reconheço, agradeço, todo o apoio sempre demonstrado.

À Academia Portuguesa de Medicina Oral (APMO), a todos os membros dos órgãos sociais, em especial ao Dr. António Mano Azul, presidente da direção, agradeço os preciosos e amigos conselhos.

A todos os meus colegas do Instituto de Implantologia, mas especialmente ao Prof. Doutor João Caramês, Prof. Doutor Duarte Marques, Prof. Doutora Helena Francisco, Prof. Doutor André Chen, Prof. Doutora Maria Carlos Quaresma, Dr. André Moreira, Dr. David Braz, Dra. Sara Casado, Dr. Gonçalo Caramês, Dr. João Malta Barbosa, Dr. Nuno Montezuma, Dr. Pedro Crispim, Dr. Jorge Martins, Dr. João Nabais, Dra. Teresa Xavier, Dr. João Ascenso, Dra. Elena Cervino, Dra. Luisa Poppe, Dr. Bruno Dias e Dr. Filipe Soeiro, estou grato pelo trabalho de equipa e pelo esforço conjunto para melhor cuidar dos

nossos doentes. Ao Ricardo Tavares, Ana Rita Diogo, Nancy Barbosa, Filipa Silva, Liliana Júlio, Andreia Ribeiro, Manuela André, Ricardo Antão, Elisabete Ferreira, Cláudia Caseiro, Eduardo Mota, José Sequeira, Telma Sequeira, Fátima Costa, Alexandra Cardoso, Lurdes Santos, Ana Braguês, Nélia Ferreira e Silvério Freitas, agradeço a inesgotável dedicação.

Aos meus colegas de curso, da licenciatura em Medicina Dentária da FMDUL (2001-2007), agradeço os bons momentos partilhados, especialmente ao Miguel Gouveia, André Moreira, Ramiro Loureiro, Inês Festas, André Rodrigues, Filipa Roque, Paulo Pereira, Samuel Ângelo, Joana Borga, Miguel Vieira, Catarina Sequeira, Heloísa Paxis, César Machado, Carlos Almeida, João Vasco Gonçalves, Diana Valente, Michelle Barbosa, Alexandra Carmo, Teresa Casaca e José Pedro Martins.

Aos meus amigos, a todos os meus amigos! Mas um sentido agradecimento ao André Moreira e ao André Pereira, pelo genuíno companheirismo e pela permanente generosidade. Agradeço, também, a sincera amizade da Ana Louraço, Luís Sousa, Tiago Gonçalves, João Silva, Sebastião Enes, Diogo Nuno, Pedro Lopes, José Rosa, Ana Teresa Oliveira, António Cebola, Diogo Monteiro, Mariana Ribeiro, António Cordeiro, Filipa Sousa, António Amorim, José Maria Cardoso, Duarte Salema Garção e André Caldas. Obrigado por fazerem parte da minha vida!

Às minhas avós, Irene e Emília, aos meus pais, António e Emília, aos meus irmãos, Alexandre e Mónica, às minhas sobrinhas Lara e Inês, bem como a toda a minha família, eternamente grato pelo amor incondicional...

E a Deus, por me guiar no meu caminho, por iluminar cada dia da minha vida!

QUERO IGNORADO, E CALMO

Aos que a felicidade é sol, virá a noite,

Mas ao que nada espera, tudo que vem é grato.

Odes de Ricardo Reis

(Fernando Pessoa, 1933)

RESUMO

ESTUDO PRELIMINAR

O estudo piloto teve como objetivo desenvolver e validar as versões adaptadas para a língua portuguesa de dois questionários de avaliação de xerostomia - o *xerostomia inventory* (XI) e o *dry mouth questionnaire* (DMQ), em doentes hipossialícos com síndrome de Sjögren, no Instituto Português de Reumatologia em Lisboa. Para além disso, o estudo preliminar permitiu a calibração dos investigadores e a elaboração do manual de operações do estudo principal, posteriormente realizado.

PARTE I - VALIDAÇÃO TRANSCULTURAL DE QUESTIONÁRIOS DE SAÚDE

No âmbito deste trabalho foram desenvolvidas as versões adaptadas para a língua portuguesa de três questionários de avaliação de xerostomia - o *summated xerostomia inventory* (SXI), o *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ) e o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ), e um sobre qualidade de vida dos doentes - o *oral health impact profile* (OHIP-14), numa amostra selecionada no Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Foram, ainda, avaliadas as propriedades psicométricas das versões validadas, designadamente as suas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção.

PARTE II - ENSAIO CLÍNICO DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS SALIVARES

O ensaio clínico, aleatorizado e controlado, procurou avaliar os efeitos de dois estimulantes gustativos na capacidade de secreção salivar, na severidade da xerostomia, na variação do pH salivar, na concentração de flúor libertado na saliva e na qualidade de vida, em doentes oncológicos submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço. Foi, também, comparada a efetividade de cada um dos agentes testados. Os resultados deste estudo permitem concluir que os estimulantes gustativos podem aumentar a produção de saliva e promover um alívio da xerostomia, embora não tenha ficado claramente demonstrado o seu potencial efeito na melhoria da qualidade de vida dos doentes. Comparado com o ácido cítrico, o novo agente com ácido málico, xilitol e flúor parece apresentar um rácio risco/benefício mais favorável.

Palavras-chave: xerostomia; hipossialia; saliva; qualidade de vida; estimulantes gustativos.

ABSTRACT

PILOT STUDY

The aim of the pilot study was to develop and validate the Portuguese versions of two xerostomia evaluation questionnaires - the xerostomia inventory (XI) and the dry mouth questionnaire (DMQ), in patients with Sjögren's syndrome at the Portuguese Institute of Rheumatology in Lisbon. In addition, the preliminary study also allowed the researchers calibration and drafting the operations manual of the main research.

PART I - VALIDATION OF HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRES

As part of this work, the adapted Portuguese versions of three xerostomia evaluation questionnaires were developed - the summated xerostomia inventory (SXI), the Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire (GRIXQ) and the objective dry mouth questionnaire (ODMQ), and one on patients' quality of life - the oral health impact profile (OHIP-14), in a sample selected at the Portuguese Institute of Oncology in Lisbon. The psychometric properties of the validated versions were also evaluated, namely their reliability, reproducibility and construction validity.

PART II - CLINICAL TRIAL: SALIVARY GUSTATORY STIMULANTS

This randomized controlled trial evaluated the effects of two gustatory stimulants on salivary secretion, severity of xerostomia, salivary pH, saliva fluoride concentration and quality of life in cancer patients treated with head and neck radiotherapy. The effectiveness of each of the agents tested was also compared. The results of this study show that gustatory stimulants may increase saliva production and promote relief of xerostomia, although their potential effect on improving patients' quality of life has not been clearly demonstrated. Compared with citric acid, the new agent with malic acid, xylitol and fluoride appears to have a more favorable cost/benefit ratio.

Keywords: xerostomia; hyposalivation; saliva; quality of life; gustatory stimulants.

ÍNDICE GERAL DE CONTEÚDOS

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS.....	xix
CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	001
I.1. Fisiopatologia das glândulas salivares.....	003
I.1.1. Desenvolvimento, embriologia e morfogénese das glândulas salivares.....	003
I.1.2. Anatomia das glândulas salivares.....	005
I.1.3. Histologia e estrutura das glândulas salivares.....	009
I.1.4. Composição da saliva e controlo da secreção salivar.....	011
I.1.5. Funções da saliva.....	014
I.1.6. Patologia das glândulas salivares.....	017
I.1.7. Disfunções secretórias.....	020
I.1.7.1. Sialopenia ou hipossialia.....	021
I.1.7.2. Sialorreia ou hipersialia.....	023
I.1.8. Hipofunção das glândulas salivares.....	025
I.1.8.1. Epidemiologia.....	025
I.1.8.2. Etiologia.....	027
I.1.8.3. Manifestações clínicas e complicações orais.....	032
I.1.8.4. Diagnóstico.....	035
I.1.8.5. Tratamento.....	038
I.2. Abordagem clínica do doente oncológico.....	042
I.2.1. Cancro oral e da cabeça e pescoço.....	042
I.2.1.1. Epidemiologia.....	044
I.2.1.2. Etiopatogenia e fatores de risco.....	047
I.2.1.3. Apresentação clínica, diagnóstico, estadiamento e prognóstico.....	050
I.2.1.4. Modalidades terapêuticas.....	054
I.2.2. Efeitos adversos do tratamento oncológico.....	058
I.2.2.1. Toxicidade local e regional.....	060
I.2.2.2. Toxicidade sistémica.....	063

I.2.3. Hipossialia e xerostomia secundárias à radioterapia da cabeça e pescoço.....	065
I.2.3.1. Fisiopatologia.....	066
I.2.3.2. Prevalência e severidade.....	069
I.2.3.3. Impacto na qualidade de vida dos doentes.....	071
I.2.3.4. Prevenção.....	076
I.2.3.5. Tratamento.....	084
I.3. Esquemas terapêuticos da hipossialia e da xerostomia.....	090
I.3.1. Tratamento farmacológico.....	090
I.3.1.1. Tratamento sistêmico.....	091
I.3.1.2. Tratamento tópico.....	094
I.3.2. Tratamento não farmacológico.....	102
I.3.3. Novas opções alternativas de tratamento e perspectivas futuras.....	109
I.4. Questionários de saúde geral e oral.....	116
I.4.1. Avaliação da xerostomia.....	116
I.4.2. Avaliação da qualidade de vida.....	122
I.5. Justificação e racionalização para o estudo.....	135
 CAPÍTULO II. OBJETIVOS DO ESTUDO.....	 139
II.1. Contextualização do projeto de investigação.....	141
II.1.1. Validação transcultural de questionários de saúde oral.....	141
II.1.2. Ensaio clínico de estimulantes gustativos salivares.....	142
 CAPÍTULO III. ESTUDO PRELIMINAR.....	 143
III.1. Racionalização e objetivos.....	145
III.2. Materiais e métodos.....	146
III.2.1. Desenho experimental.....	146
III.2.1.1. Tipo de estudo.....	146
III.2.1.2. População e seleção da amostra.....	146
III.2.1.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	146
III.2.2. Protocolo de estudo e intervenções.....	147

III.2.2.1. Tradução dos questionários para a língua portuguesa.....	147
III.2.2.2. Sistematização das visitas.....	147
III.2.3. Questionários de saúde oral a validar.....	148
III.2.3.1. <i>Xerostomia inventory</i>	148
III.2.3.2. <i>Dry mouth questionnaire</i>	149
III.2.4. Análise estatística.....	150
III.2.5. Questões éticas e deontológicas.....	151
III.3. Resultados da investigação.....	151
III.3.1. Caraterização da amostra.....	151
III.3.2. <i>Xerostomia inventory</i>	152
III.3.3. <i>Dry mouth questionnaire</i>	155
III.4. Discussão e conclusões.....	158
 CAPÍTULO IV. MATERIAIS E MÉTODOS.....	161
IV.1. Parte 1 - Validação transcultural de questionários de saúde oral.....	163
IV.1.1. Identificação do projeto.....	163
IV.1.2. Pergunta da investigação e hipóteses de estudo.....	163
IV.1.3. Desenho experimental.....	164
IV.1.3.1. Tipo de estudo.....	164
IV.1.3.2. População e seleção da amostra.....	165
IV.1.3.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	165
IV.1.4. Protocolo de estudo e intervenções.....	165
IV.1.4.1. Tradução dos questionários para a língua portuguesa.....	165
IV.1.4.2. Sistematização das visitas.....	166
IV.1.5. Questionários de saúde oral a validar.....	167
IV.1.5.1. <i>Summated xerostomia inventory</i>	167
IV.1.5.2. <i>Objective dry mouth questionnaire</i>	167
IV.1.5.3. <i>Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire</i>	168
IV.1.5.4. <i>Oral health impact profile</i>	169
IV.1.6. Análise estatística.....	171
IV.1.7. Questões éticas e deontológicas.....	172

IV.2. Parte 2 - Ensaio clínico de estimulantes gustativos salivares.....	173
IV.2.1. Identificação do projeto.....	173
IV.2.2. Pergunta da investigação e hipóteses de estudo.....	173
IV.2.3. Desenho experimental.....	175
IV.2.3.1. Tipo de estudo.....	175
IV.2.3.2. População e seleção da amostra.....	175
IV.2.3.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	176
IV.2.3.4. Técnica de aleatorização.....	176
IV.2.3.5. Dimensão da amostra.....	176
IV.2.4. Protocolo de estudo e intervenções.....	177
IV.2.4.1. Sistematização das visitas.....	177
IV.2.4.2. Instruções aos participantes no estudo.....	181
IV.2.4.3. Procedimentos clínicos.....	181
IV.2.4.4. Procedimentos laboratoriais.....	184
IV.2.5. Variáveis do estudo.....	187
IV.2.5.1. Independentes.....	187
IV.2.5.2. Dependentes (desfechos primários e secundários).....	187
IV.2.6. Análise estatística.....	189
IV.2.7. Questões éticas e deontológicas.....	190
 CAPÍTULO V. VALIDAÇÃO DE QUESTIONÁRIOS.....	 191
V.1. Validação transcultural de questionários de saúde oral.....	193
V.2. Resultados da investigação.....	194
V.2.1. Caraterização da amostra.....	194
V.2.2. <i>Summated xerostomia inventory</i>	198
V.2.3. <i>Objective dry mouth questionnaire</i>	211
V.2.4. <i>Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire</i>	225
V.2.5. <i>Oral health impact profile</i>	241
V.3. Discussão.....	256
V.4. Conclusão e considerações finais.....	265

CAPÍTULO VI. ENSAIO CLÍNICO.....	269
VI.1. Ensaio clínico de estimulantes gustativos salivares.....	271
VI.2. Resultados da investigação.....	273
VI.2.1. Caraterização da amostra.....	273
VI.2.2. Secreção salivar.....	279
VI.2.2.1. Fluxo salivar basal.....	279
VI.2.2.2. Fluxo salivar estimulado mecanicamente.....	279
VI.2.2.3. Fluxo salivar estimulado gustativamente.....	284
VI.2.2.4. Comparação dos diferentes fluxos salivares.....	291
VI.2.3. Severidade da xerostomia e das alterações orais.....	294
VI.2.3.1. <i>Summated xerostomia inventory</i>	294
VI.2.3.2. <i>Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire</i>	299
VI.2.3.3. <i>Objective dry mouth questionnaire</i>	299
VI.2.4. Qualidade de vida dos doentes.....	308
VI.2.4.1. <i>Oral health impact profile</i>	308
VI.2.5. Determinação do pH salivar.....	314
VI.2.5.1. pH no fluxo salivar basal.....	314
VI.2.5.2. pH no fluxo salivar est. mecanicamente e capacidade tampão.....	315
VI.2.5.3. pH no fluxo salivar est. gustativamente e potencial erosivo.....	316
VI.2.5.4. Comparação do pH nos diferentes fluxos salivares.....	321
VI.2.6. Libertação de flúor na saliva.....	324
VI.2.6.1. Flúor no fluxo salivar basal.....	324
VI.2.6.2. Flúor no fluxo salivar estimulado gustativamente.....	325
VI.2.6.3. Relação entre flúor e pH no fluxo salivar est. gustativamente.....	332
VI.2.7. Outras variáveis.....	333
VI.3. Discussão.....	337
VI.4. Conclusão e considerações finais.....	348
CAPÍTULO VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	357

APÊNDICES.....	422
Anexo I – Autorização para a utilização dos laboratórios do GIBBO.....	423
Anexo II – Tradução para a língua portuguesa dos questionários de saúde.....	425
Anexo IIIa – Ficha clínica do estudo preliminar do IPR.....	432
Anexo IIIb – Consentimento informado do estudo preliminar do IPR.....	440
Anexo IVa – Ficha clínica do ensaio clínico do IPOLFG.....	443
Anexo IVb – Consentimento informado do ensaio clínico do IPOLFG.....	457
Anexo Va – Autorização da Comissão de Ética do IPOLFG.....	462
Anexo Vb – Autorização do Centro de Investigação do IPOLFG.....	464
Anexo Vc – Autorização da Comissão de Ética da FMDUL.....	466
Anexo VIa – Composição do novo sistema de estimulação da secreção salivar.....	468
Anexo VIb – Composição da formulação galénica em uso no IPOLFG.....	470
Anexo VII – Fluxograma com a sistematização esquemática do ensaio clínico.....	472
Anexo VIII – Lista de tabelas.....	474
Anexo IX – Lista de figuras.....	484

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

- AAOM – *American Academy of Oral Medicine*
- ADN – ácido desoxirribonucleico
- ALTENS – *acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation*
- ASCO – *American Society of Clinical Oncology*
- BI – *bother index*
- CCIC – coeficiente de correlação intra-classe
- CCII – coeficiente de correlação inter-itens
- CCIT – coeficiente de correlação item-total (ou inter-total)
- CDC – *Centers for Disease Control*
- CODS – *clinical oral dryness score*
- CPC – carcinoma pavimentocelular
- CPO – índice de dentes cariados, perdidos e obturados
- CTC – *common toxicity criteria*
- CTCAE – *common terminology criteria for adverse events*
- DIDL – *dental impact on daily living*
- DIP – *dental impact profile*
- DMQ – *dry mouth questionnaire*
- EGSS – estimulante gustativo da secreção salivar
- EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
- ES – *effect size*
- FACT-G – *functional assessment of cancer therapy - general*
- FACT-H&N – *functional assessment of cancer therapy - head and neck*
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FMDUL – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa
- GCO – *Global Cancer Observatory*
- GIBBO – Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral
- GOHAI – *geriatric oral health assessment index*

- GRIXQ – *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire*
- HNQoL – *University of Michigan head and neck specific quality of life instrument*
- HRQOL – *health related quality of life*
- IADR – *International Association for Dental Research*
- IARC – *International Agency for Research on Cancer*
- ICD – *International Classification of Diseases*
- ICD-O – *International Classification of Diseases for Oncology*
- ICIDH – *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps*
- IPOLFG – *Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil*
- IPOPGF – *Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil*
- IPR – *Instituto Português de Reumatologia*
- ISOO – *International Society of Oral Oncology*
- LASER – *light amplification by stimulated emission of radiation*
- MASCC – *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*
- MDASI – *M.D. Anderson Symptom Inventory*
- MDASI-HN – *M.D. Anderson Symptom Inventory - Head and Neck*
- MID – *minimal important difference*
- NCI – *National Cancer Institute*
- NIH – *National Institutes of Health*
- NNT – *número necessário tratar*
- ODMQ – *objective dry mouth questionnaire*
- OHIP14 – *oral health impact profile 14*
- OHQoL – *oral health quality of life*
- OHQoLI – *oral health quality of life inventory*
- OIDP – *oral impacts on daily performances*
- OMS – *Organização Mundial de Saúde*
- PET – *tomografia com emissão de positrões*
- PRO – *patient related outcome*
- QdV – *qualidade de vida*
- QdVRS – *qualidade de vida relacionada com a saúde*

- QdVRSO – qualidade de vida relacionada com a saúde oral
- QLQ-C30 – *quality of life questionnaire core 30*
- QLQ-H&N35 – *quality of life questionnaire head and neck 35*
- QLQ-OH17 – *quality of life questionnaire oral health 17*
- QOL – *quality of life*
- QoLI – *quality of life inventory*
- RAR – redução absoluta do risco
- RMN – ressonância magnética nuclear
- RORENO – Registo Oncológico Regional do Norte
- RT – radioterapia
- RTGI – radioterapia guiada por imagem
- RTIM – radioterapia de intensidade modulada
- RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*
- SD – *standard deviation*
- SEM – *standard error of measurement*
- SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida
- SIDD – *social impacts of dental disease*
- SIP – *sickness impact profile*
- SOHSI – *subjective oral health status indicators*
- SRM – *standardized response mean*
- SSEG – secreção salivar estimulada gustativamente
- SSEM – secreção salivar estimulada mecanicamente
- SSNE – secreção salivar não estimulada
- SST – *saliva stimulating tablet*
- SXI – *summated xerostomia inventory*
- TAC – tomografia axial computadorizada
- TENS – *transcutaneous electrical nerve stimulation*
- TNM – tumor, nódulo e metástase
- UICC – *Union for International Cancer Control*
- UICOB – Unidade de Investigação em Ciências Orais e Biomédicas

- UM-XQ – *University of Michigan xerostomia questionnaire*
- UW-QOLQ – *University of Washington quality of life questionnaire*
- VAS – *visual analogue scale*
- VHC – vírus da hepatite C
- VIH – vírus da imunodeficiência humana
- VMAT – *volumetric modulated arc therapy*
- VP-DMQ – versão portuguesa do *dry mouth questionnaire*
- VP-GRIXQ – versão portuguesa do *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire*
- VP-ODMQ – versão portuguesa do *objective dry mouth questionnaire*
- VP-OHIP14 – versão portuguesa do *oral health impact profile-14*
- VP-SXI – versão portuguesa do *summated xerostomia inventory*
- VP-XI – versão portuguesa do *xerostomia inventory*
- WHO – *World Health Organization*
- XeQoLS – *xerostomia-related quality of life scale*
- XI – *xerostomia inventory*
- XQ – *xerostomia questionnaire*

**INTRODUÇÃO E
FUNDAMENTAÇÃO
TEÓRICA**

I.1. FISIOPATOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares humanas constituem um grupo de glândulas exócrinas anexas à cavidade oral, cujo produto de secreção contribui para a formação da saliva. A saliva desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade dos tecidos orais, sendo ainda importante no cumprimento de outras funções, designadamente na mastigação, digestão, deglutição, gustação e fonação. As disfunções secretórias associadas à redução do fluxo salivar podem originar efeitos graves nas estruturas orofaríngeas e provocar um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes (Ship e col., 1991; Humphrey e Williamson, 2001; Porter e col., 2004; Thomson e col., 2006a).

As glândulas salivares podem ser classificadas, de acordo com o seu tamanho, em duas categorias: principais (ou maiores) e acessórias (ou menores). As glândulas principais localizam-se fora da cavidade oral e incluem as parótidas, as submandibulares e as sublinguais. Já as glândulas salivares acessórias são pequenas estruturas, dispersas por quase toda a mucosa oral (Rouvière e Delmas, 1999).

I.1.1. Desenvolvimento, embriologia e morfogénese das glândulas salivares

O desenvolvimento das glândulas salivares nos humanos inicia-se por volta das seis a oito semanas de gestação. A glândula parótida é a primeira a formar-se, na sexta semana da vida uterina, seguida pelas glândulas submandibular e sublingual, na sétima e oitava semanas, respetivamente. As glândulas acessórias são as últimas a iniciar o desenvolvimento embrionário, na idade gestacional compreendida entre a oitava e décima semanas (Johns, 1977; Carlson, 2000; Ferraris e Muñoz, 2001; Avery, 2002; Nanci, 2018).

Os processos de morfogénese estão intimamente associados ao aparecimento de vasos e nervos, contribuindo para a formação de uma estrutura glandular ramificada de ductos com botões terminais, que se tornam ácinos próximo das catorze semanas. Cerca das

dezasseis semanas, as glândulas salivares principais apresentam-se bem diferenciadas, continuando o seu desenvolvimento até às vinte e oito semanas de gestação. No momento do nascimento, apresentam-se funcionais, capazes de secretar saliva (Knox e Hoffman, 2008).

Os primórdios embrionários das glândulas salivares têm origem em regiões específicas do epitélio de revestimento da boca primitiva, sob ação indutora do mesênquima do aparelho branquial, após ter sido invadido por células migradas das cristas neurais cefálicas, designando-se por ectomesênquima. O processo de desenvolvimento e morfogénese é comum a todas as glândulas salivares e inclui fases distintas. Inicia-se com a indução do epitélio oral devido à interação com o mesênquima, que leva à proliferação celular, com formação do cordão que constitui o primórdio do canal principal da glândula. De seguida, existe um crescimento e uma bifurcação terminal, originando-se uma ramificação do cordão primordial, que dará origem aos restantes canais glandulares. Na fase seguinte, ocorre a diferenciação das células das unidades secretoras. A maturação do tecido glandular é a última etapa do desenvolvimento, com a formação de ligações entre as terminações nervosas e as células epiteliais (Ferraris e Muñoz, 2001; Avery, 2002; Almeida, 2007).

O mecanismo morfogenético de formação de túbulos glandulares a partir da dobra do epitélio oral, inicialmente plano, parece estar relacionado com a presença de filamentos de actina. A ação desses filamentos promove a constrição do polo apical das células, dando-lhes a forma de cone truncado. Além disso, a deposição de colagénio tipo I, III e IV, laminina, bem como proteoglicanos no ectomesênquima adjacente é necessária para que a proliferação epitelial continue (Katchburian e Arana, 1999).

As glândulas salivares formam-se a partir do aparelho branquial, constituído por seis pares de arcos, que se desenvolvem no início da quarta semana, de cada lado da região cefálica do embrião. Todas as glândulas salivares principais e as acessórias labiais, incisivas, palatinas, jugais e linguais anteriores têm origem no primeiro arco branquial. Já as glândulas acessórias da região posterior da língua, palato mole e pilares amigdalinos derivam do segundo arco branquial. Finalmente, existem ainda algumas glândulas acessórias da base da língua que podem estar associadas ao terceiro e quarto arcos branquiais (Almeida, 2007).

Os primórdios glandulares que estão na origem das glândulas salivares principais têm um elevado potencial de migração celular durante o seu desenvolvimento, razão pela qual estas glândulas apresentam uma localização anatômica afastada da cavidade oral. Já as glândulas salivares acessórias, por terem fraco potencial migrador, ficam com uma posição topográfica na cavidade oral próxima da sua origem (Almeida, 2007).

A glândula parótida tem origem ectodérmica, tal como acontece com a maioria das glândulas acessórias (com exceção das glândulas da base da língua que têm origem no epitélio da endoderme). A origem embrionária das glândulas submandibular e sublingual é ainda controversa, mas acredita-se que seja endodérmica (Ferraris e Muñoz, 2001).

I.1.2. Anatomia das glândulas salivares

As glândulas salivares principais estão localizadas concentricamente ao osso mandibular, correspondendo, de posterior para anterior, a três pares de glândulas: as parótidas, as submandibulares e as sublinguais. Comunicam com o interior da cavidade oral através de longos canais ou ductos excretores, que se abrem por um óstio numa carúncula da mucosa bucal, no local da sua origem embriológica (Rouvière e Delmas, 1999).

A glândula parótida é a mais volumosa de todas as glândulas salivares, pesando, em média, cerca de 25 gramas. A superfície da glândula é lobulada e apresenta uma forma prismática triangular. Localiza-se na loca parotídea, situada posteriormente ao ramo ascendente da mandíbula, inferiormente ao canal auditivo externo e anteriormente às apófises mastóides e estilóides do osso temporal, bem como aos músculos que nelas se inserem. É envolvida por tecido conjuntivo laxo e revestida por uma cápsula fibrosa, derivada da aponevrose cervical profunda que limita a loca e penetra no interior da glândula, dividindo-a em compartimentos lobulares (Rouvière e Delmas, 1999). Cirurgicamente, a glândula parótida é formada por dois lobos separados pelo nervo facial, um lobo superficial e outro profundo (Carlson, 2000; du Toit e Nortjé, 2004; Almeida, 2007).

O canal excretor da glândula parótida, designado por ducto parotídeo (ou de Stenon ou de Stensen), possui paredes espessas e mede aproximadamente 4 cm de comprimento e 3 mm de diâmetro. Nasce na espessura da glândula, emergindo no seu bordo anterior e pode resultar da confluência de dois canais (um superior e outro inferior) ou ter origem em apenas um tronco colector (Rouvière e Delmas, 1999). A sua direção é indicada por uma linha imaginária traçada desde o tragus do pavilhão auricular até ao bordo inferior da asa do nariz. Apresenta um longo trajeto sinuoso, durante o qual se relaciona com o músculo masséter e a bola adiposa de Bichat, atravessa o músculo bucinador e abre-se na mucosa oral ao nível do colo do primeiro ou segundo molares superiores. O seu orifício é oblíquo e está localizado numa carúncula, onde se originou o primórdio embriológico da glândula (Almeida, 2007).

As artérias da glândula parótida são ramos parotídeos da artéria carótida externa e da auricular posterior. As veias parotídeas drenam para a veia jugular externa e retromandibular, enquanto que os linfáticos terminam nos nódulos linfáticos parotídeos. Finalmente, os nervos têm origem no nervo auriculotemporal, no ramo auricular maior do plexo cervical e no simpático anexo à carótida externa (Rouvière e Delmas, 1999).

A glândula submandibular situa-se na porção lateral da região supra-hioídea e pesa aproximadamente 7 gramas. Apresenta também a forma de prisma triangular, revestida por uma cápsula e ocupa a loca submandibular, compreendida entre a face interna da mandíbula e a face externa da base da língua e da faringe. Posteriormente ao músculo milohióideo, na zona interna da glândula submandibular, surge um prolongamento anterior que se direciona para cima, abraçando a extremidade posterior da glândula sublingual (Rouvière e Delmas, 1999; Carlson, 2000; du Toit e Nortjé, 2004).

O canal excretor da glândula submandibular, conhecido por ducto submandibular (ou de Wharton), tem paredes finas mas resistentes e mede cerca de 4 a 5 cm de comprimento e 2 a 3 mm de diâmetro. Resulta da união de muitos canais colectores e emerge na face interna da glândula (Rouvière e Delmas, 1999). Após uma curvatura acentuada, tem um trajeto retilíneo ascendente, dirigindo-se para a frente, para dentro e para cima, acompanhando o prolongamento anterior da glândula, o músculo milohióideo e a glândula sublingual. Por fim, alcança a extremidade inferior do freio lingual, abrindo-se 2 a 3 mm depois na cavidade oral, através de um óstio umbilical (Almeida, 2007).

As artérias da glândula submandibular provêm da artéria facial e da submentoniana. As veias drenam para a veia facial e os linfáticos para os nódulos linfáticos submandibulares e nódulos superiores do grupo cervical lateral profundo. Os nervos têm origem no gânglio submandibular, no nervo lingual e na corda do tímpano (Rouvière e Delmas, 1999).

A glândula sublingual é a mais pequena das três glândulas salivares principais, pesando apenas cerca de 3 gramas e medindo 3 cm de comprimento, 5 mm de altura e 7 a 8 mm de largura. Não capsulada, situa-se por baixo da mucosa do pavimento da boca, estendendo-se ao longo do sulco alvéolo-lingual, estando achatada transversalmente e com as extremidades afiladas (Rouvière e Delmas, 1999). Relaciona-se com a fosseta lingual da mandíbula e com o músculo milohióideo por fora e com ducto submandibular, o nervo lingual e os músculos genioglosso e lingual inferior por dentro. A sua extremidade posterior tem relação com a glândula submandibular e a sua extremidade anterior com a glândula sublingual contralateral (Carlson, 2000; du Toit e Nortjé, 2004; Almeida, 2007).

Como a glândula sublingual é uma aglomeração de várias glândulas, possui cerca de 15 a 30 canais excretores, com origem em cada uma das pequenas glândulas agrupadas. O mais volumoso é designado por ducto sublingual maior (ou de Rivinius ou de Bartholin), nasce no interior do aglomerado glandular, na face interna da glândula e abre-se na carúncula sublingual. Por vezes, pode desembocar diretamente no ducto da glândula submandibular. Os outros canais excretores, habitualmente denominados por ductos sublinguais menores (ou de Walther), são curtos e terminam lateralmente ao ducto sublingual maior, ao longo da prega sublingual formada pela glândula (Rouvière e Delmas, 1999).

As artérias da glândula sublingual têm origem na artéria sublingual, ramo da carótida externa. As veias drenam para as veias linguais profundas e os linfáticos para os nódulos submandibulares e nódulos superiores do grupo cervical lateral profundo. Os nervos resultam do gânglio sublingual e da corda do tímpano, através do nervo sublingual, ramo do nervo lingual (Rouvière e Delmas, 1999).

As glândulas salivares acessórias são formadas por pequenas unidades morfofuncionais sem cápsula, que libertam na boca o seu produto de secreção através de um pequeno canal excretor (Almeida, 2007). Encontram-se em toda a mucosa da cavidade

oral, com exceção da gengiva, da região anterior do palato duro (zona da papila incisiva palatina) e dos dois terços anteriores do dorso da língua. Estima-se que possam existir cerca de seiscentas a mil glândulas, dividindo-se em cinco grupos principais: glândulas palatinas, labiais, bucais, incisivas e linguais (Rouvière e Delmas, 1999).

As glândulas palatinas situam-se na mucosa da região posterior do palato duro, palato mole e úvula. As glândulas labiais localizam-se, sobretudo, no lábio inferior. As glândulas bucais encontram-se na mucosa jugal, sendo as mais posteriores, muitas vezes, conhecidas por glândulas retromolares. As glândulas incisivas constituem um pequeno grupo de glândulas do pavimento da boca, por trás dos incisivos inferiores. Finalmente, as glândulas linguais dividem-se em três grupos: as glândulas linguais anteriores, as posteriores marginais e as posteriores dorsais. As glândulas linguais anteriores (ou glândulas de Blandin ou de Nuhn), estão situadas na face ventral da língua, junto do seu vértice. As glândulas posteriores marginais (ou glândulas de Weber) estão anexas às papilas foliadas localizadas na região posterior dos bordos da língua. Por fim, as glândulas posteriores dorsais (ou glândulas de von Ebner) drenam o seu produto de secreção no sulco das papilas circunvaladas (Rouvière e Delmas, 1999).

A função secretora das glândulas salivares resulta de uma estimulação do sistema nervoso autónomo. Esta inervação funcional é efetuada através dos nervos simpáticos torácicos e dos nervos parassimpáticos cranianos (Almeida, 2007).

As vias simpáticas estão associadas ao gânglio vegetativo cervical superior. As fibras pré-ganglionares são conduzidas pelos dois primeiros nervos espinhais torácicos (T1 e T2), estando o seu corpo celular localizado no corno lateral da substância cinzenta da região torácica da medula espinhal. As fibras pós-ganglionares inervam as glândulas salivares ao longo de inúmeros vasos sanguíneos que se ramificam a partir do plexo da artéria carótida externa (Holmberg e Hoffman, 2014).

As vias parassimpáticas estão associadas aos gânglios óptico e submandibular. As fibras pré-ganglionares são conduzidas pelo nervo glossofaríngeo (IX par craniano) e pelo nervo facial (VII par craniano), estando os seus corpos celulares localizados no tronco cerebral. As fibras pós-ganglionares inervam as glândulas salivares através de ramos do nervo trigémio (V par craniano), diferentes para as glândulas parótidas e para as submandibulares e sublinguais (Holmberg e Hoffman, 2014).

As fibras nervosas secretoras da glândula parótida têm origem no núcleo salivatório inferior (ou caudal), localizado no bulbo raquidiano do tronco cerebral. Os impulsos saem deste núcleo seguindo o nervo glossofaríngeo, o nervo timpânico e o nervo petroso menor, terminando no gânglio ótico, associado ao nervo mandibular, ramo do nervo trigêmio e que dará origem ao nervo auriculotemporal (Rouvière e Delmas, 1999).

Já a inervação funcional secretora das glândulas submandibular e sublingual surge no núcleo salivatório superior (ou rostral), que se encontra na protuberância anular, sendo transportada através do nervo facial e da corda do tímpano, que se anastomosa com o nervo lingual, ramo do nervo mandibular do trigêmio. As fibras nervosas alcançam as glândulas salivares através do gânglio submandibular (Rouvière e Delmas, 1999).

I.1.3. Histologia e estrutura das glândulas salivares

As glândulas salivares são constituídas, histologicamente, por dois elementos principais: o parênquima (tecido epitelial glandular) e o estroma (tecido conjuntivo de suporte). O parênquima é formado por unidades secretoras terminais, designadas por ácinos, e por um complexo sistema canalicular, constituindo os adenómeros ou unidades morfofuncionais das glândulas. A partir do estroma da cápsula que envolve e protege a glândula, saem septos que a dividem em lobos que, por sua vez, se subdividem em lóbulos mais pequenos (Berkovitz e col., 2004).

Os ácinos podem ser serosos, mucosos ou mistos, de acordo com a natureza da secreção produzida e dependendo da morfologia dos seus grânulos secretores. Os ácinos constituídos por células serosas são tipicamente esféricos e produzem essencialmente proteínas e glicoproteínas. Os ácinos mucosos apresentam uma configuração tubular e as suas células secretam mucinas (Cate, 1998; Nanci, 2018). Nos ácinos mistos, as células serosas situam-se na periferia das células mucosas, formando um capuz, também designado por crescente seroso de Gianuzzi. Em redor dos ácinos encontram-se as células mioepiteliais,

contrácteis e com características estruturais e funcionais comuns às células epitelial e muscular lisa (Cate, 1998; Almeida, 2007).

O sistema canalicular é altamente ramificado, desde a sua origem nos ácinos até à sua abertura na mucosa oral. O ácino, através do seu lúmen, esvazia-se para um ducto ou canal intercalares, revestido por epitélio cúbico que, por sua vez, se une a um canal estriado maior, formado por células colunares. Os canais estriados drenam nos canais excretores terminais, que conduzem a saliva para a superfície da mucosa e que podem ser revestidos, próximo da suas terminações, por um epitélio estratificado de células pavimentosas. Os canais intercalares e estriados são intralobulares e responsáveis pelas modificações na concentração de eletrólitos que sofre a saliva primária formada nos ácinos. Devido a esta atividade metabólica designam-se também por canais secretores. Já os canais excretores são interlobulares e relativamente inertes, não afetando a composição da saliva que passa através deles (Berkovitz e col., 2004).

O estroma é formado por tecido conjuntivo que leva o suprimento sanguíneo e nervoso ao parênquima glandular. Além de fibroblastos e fibras de colagénio, contem ainda outras células como os adipócitos, os macrófagos e os plasmócitos que secretam imunoglobulina A ou IgA (Cate, 1998; Nanci, 2018).

As glândulas salivares principais possuem um complexo sistema canalicular, com canais altamente ramificados sendo, por isso, classificadas como glândulas compostas (apresentam mais de um túbulo penetrando no canal principal). A glândula parótida apresenta uma estrutura acinosa composta, cujas unidades secretoras terminais são ácinos serosos. A sua secreção é, portanto, serosa, contribuindo para a formação de uma saliva mais aquosa. É constituída em 90% por células serosas, 5% por canais estriados, representando os outros 5% canais intercalares e excretores, tecido conjuntivo, vasos e nervos (Junqueira e Carneiro, 2004).

A glândula submandibular apresenta uma estrutura túbulo-acinosa composta, de tipo misto, com predomínio de ácinos serosos, mas apresentando também alguns tubos mucosos com crescente serosos. É constituída em 82% por células serosas, 5% por células mucosas, 5% por canais estriados e os restantes 8% estão distribuídos por canais intercalares e excretores, vasos, nervos e tecido conjuntivo (Junqueira e Carneiro, 2004).

A glândula sublingual apresenta, tal como a glândula submandibular, uma estrutura túbulo-acinosa composta. No entanto, a maioria das suas unidades secretoras terminais é de natureza mucosa, embora apresente também algumas unidades mistas. É constituída em 60% por células mucosas, 30% por células serosas e 10% representam canais estriados, tecido conjuntivo, vasos e nervos (Junqueira e Carneiro, 2004).

Finalmente, as glândulas salivares acessórias são designadas por glândulas simples, uma vez que possuem apenas um canal excretor, por vezes com discreta ramificação terminal ligada à unidade secretora. Todas as glândulas acessórias são mucosas puras, com exceção das glândulas linguais de von Ebner, cuja secreção é serosa (Almeida, 2007).

As glândulas salivares sofrem alterações morfofuncionais significativas durante o envelhecimento, principalmente devido a infiltração gorda do estroma, metaplasia escamosa ou mucosa, atrofia e fenómenos degenerativos do parênquima. A involução aumenta de forma constante e gradual com a idade, sendo mais frequente na parótida (Martinez-Madrigal e Micheau, 1989; Almeida, 2007).

I.1.4. Composição da saliva e controlo da secreção salivar

As glândulas salivares são glândulas exócrinas com secreção do tipo merócrina, uma vez que apenas a secreção da célula é libertada (Ferraris e Muñoz, 2001). A saliva é formada no sistema ácino-canalicular por complexos processos fisiológicos de secreção, reabsorção e excreção. Os ácinos do parênquima glandular são responsáveis pela produção da secreção principal. A saliva é o produto de um processo de secreção ativo e não um ultrafiltrado do sangue. As células serosas produzem um fluido proteico aquoso e são a fonte de amilase. A secreção das células mucosas contem proteínas ligadas a uma maior quantidade de hidratos de carbono, formando um produto mais viscoso, rico em mucina (Berkovitz e col., 2004).

A secreção produzida pelos ácinos é isotónica em relação ao sangue. No entanto, os canais estriados cujas células são transportadoras de iões, removem sódio e adicionam

potássio, tornando a saliva que chega à cavidade oral hipotónica (Junqueira e Carneiro, 2004). A saliva é uma solução ligeiramente ácida, cujo pH normal varia entre 6,8 e 7,2. Contudo, podem surgir variações durante o fluxo salivar entre os 5,3 e os 7,8. A saliva glandular é transparente, inodora e asséptica (Edgar, 1990).

A saliva total corresponde à solução aquosa presente na cavidade oral, resultante do somatório das secreções das glândulas salivares (ou saliva glandular), do fluido crevicular presente no sulco gengival ou bolsas periodontais e do exsudado rinofaríngeo formado pelas secreções da mucosa das cavidades nasais e da faringe. Existem ainda na saliva total células e produtos resultantes da descamação da mucosa oral, detritos alimentares e microrganismos que fazem parte da flora oral (Humphrey e Williamson, 2001; Almeida 2007; Nanci 2018).

A composição da saliva é complexa e diversificada. A água é o seu principal constituinte, ocupando mais de 99% do volume total. É ainda composta por electrólitos, proteínas, fatores imunológicos, enzimas, elementos do plasma e componentes orgânicos não proteicos, como a ureia, o ácido úrico, a creatinina e o colesterol. Os electrólitos secretados pelas células epiteliais incluem o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio, os bicarbonatos e os fosfatos. As proteínas presentes na saliva variam de pequenos polipéptidos a grandes complexos moleculares de glicoproteínas, destacando-se a amilase, as mucinas, as imunoglobulinas, a lisozima, a lactoferrina e a sialoperoxidase (Schneyer, 1956; Edgar, 1992; Humphrey e Williamson, 2001; Almeida 2007).

O fluxo salivar é influenciado por vários fatores, existindo uma grande variabilidade individual em relação à quantidade e qualidade da saliva produzida. O volume diário médio varia entre os 600 e os 1000 ml, podendo chegar aos 1500 ml (Porter e col., 2004; Mese e Matsuo, 2007). A secreção não estimulada ou basal média é de cerca de 0,3 ml/min, embora tenham sido documentadas taxas de produção de saliva mais baixas, entre os 0,12 e os 0,16 ml/min (Navazesh e col., 1992). Já a secreção estimulada situa-se na ordem dos 1,5 ml/min, podendo atingir, no máximo, os 7 ml/min, e contribui para cerca de 80 a 90% da saliva total produzida diariamente. O pico de produção surge ao fim do dia e aquando da mastigação durante as refeições, aumentando para cerca de 5 ml/min. Durante o sono há um decréscimo para valores inferiores a 0,1 ml/min (Edgar, 1990; Ship e col., 1991; Edgar, 1992).

As glândulas salivares principais (parótidas, submandibulares e sublinguais) são responsáveis por cerca de 90% da produção salivar e as glândulas acessórias totalizam os restantes 10%. Em condições de repouso, cerca de dois terços da saliva é produzida pelas glândulas submandibulares, enquanto as glândulas sublinguais contabilizam cerca 5 a 10% da secreção salivar. As glândulas parótidas são responsáveis por cerca de 20% do volume total de saliva basal, mas produzem mais de metade da saliva estimulada. Apesar das glândulas salivares acessórias produzirem apenas 10% da quantidade total de saliva, desempenham um papel de relevo na lubrificação das mucosas (Schneyer, 1956; Dawes e Ong, 1973; Dawes e Wood, 1973; Edgar, 1992; Humphrey e Williamson, 2001).

Ao contrário das glândulas endócrinas, cujas secreções são controladas pela atividade hormonal, a secreção salivar está, sobretudo, sob controlo do sistema nervoso autónomo simpático e parassimpático (Berkovitz e col., 2004). O estímulo via parassimpático provoca abundante secreção de saliva muito aquosa, com pouca matéria orgânica, enquanto que o estímulo das terminações simpáticas promove a secreção de saliva muito viscosa e mucosa (Junqueira e Carneiro, 2004).

O intenso e diversificado suprimento nervoso das estruturas orofaciais permite que as glândulas salivares sejam estimuladas por vias aferentes somestésicas (nervo trigémio) e gustativas (nervos facial, glossofaríngeo e vago). A secreção salivar é um reflexo funcional que envolve a integração complexa de centros salivares superiores, sendo dependente da estimulação aferente proveniente de diversos estímulos, designadamente mecânicos, táteis, proprioceptivos, nociceptivos, gustativos, olfativos e visuais (Proctor e Carpenter, 2007). As estimulações mecânica (resultante do ato de mastigar) e gustativa (proveniente dos alimentos ácidos e doces) são as mais eficazes e potenciam uma maior produção de saliva (Berkovitz e col., 2004; Almeida, 2007).

Após a estimulação dos centros gustatórios, as fibras nervosas estimulam as glândulas salivares através da libertação de neurotransmissores que ativam receptores colinérgicos, adrenérgicos e peptidérgicos localizados nas membranas das células. A ligação a receptores colinérgicos ou muscarínicos da superfície celular é responsável pela secreção do fluido aquoso salivar com eletrólitos. Já a secreção das proteínas da saliva está dependente, sobretudo, do controlo adrenérgico (von Bültzingslöwen e col, 2007). A acetilcolina e a substância P atuam como agonistas em receptores muscarínicos e alfa-adrenérgicos,

aumentando a concentração de íons de cálcio nas células serosas dos ácinos, o que resulta numa profusa secreção salivar, com baixos níveis de amílase e outras proteínas. Em contraste, o péptido intestinal vasoativo e a noradrenalina ligam-se aos receptores beta-adrenérgicos e elevam a concentração de monofosfato de adenosina cíclico intracelular, estimulando a secreção proteica (Berne, 1998). Uma vez estimulados, os receptores desencadeiam um complexo processo altamente regulado, mediado pela quantidade de cálcio libertado pelo retículo endoplasmático, que vai ativar as bombas transmembranares de sódio e potássio. Por sua vez, o aumento da concentração intraductal de íons de sódio vai promover a remoção de íons de cloreto dos ductos, criando um gradiente osmótico que resulta na secreção salivar (Turner, 2016).

Para além dos ritmos circadianos fisiológicos, existem outros fatores que participam na regulação do fluxo salivar (Ghezzi e col., 2000). Nos aspetos individuais incluem-se o género e a idade (Moritsuka e col., 2006). Os homens secretam mais saliva em repouso que as mulheres e a partir dos vinte anos de idade verifica-se uma redução da produção salivar. Nos fatores físicos destacam-se as carências nutricionais, as alterações hormonais e a insuficiente ingestão ou perda excessiva de líquidos (Horswill e col., 2006). Existem ainda fatores psicogénicos, como o stresse emocional e fatores comportamentais, como os hábitos tabágicos, que condicionam a produção salivar (Dogon e col., 1971). As lesões dos nervos aurículo-temporal, lingual e da corda do tímpano após traumatismo ou cirurgia maxilofacial, podem ser responsáveis pela hipossecção salivar das glândulas parótida, submandibular e sublingual homolaterais (Almeida, 2007). Finalmente, diversas patologias próprias da estrutura glandular ou sistémicas com repercussão nas glândulas salivares, podem originar uma alteração do normal fluxo salivar (Humphrey e Williamson, 2001).

I.1.5. Funções da saliva

As principais funções da saliva relacionam-se, por um lado, com as atividades iniciais de formação e preparação do bolo alimentar e, por outro, com a proteção das estruturas da

cavidade oral, graças às suas interações com a mucosa, superfícies dos dentes e flora bacteriana. Vários autores consideram que o cumprimento destas duas tarefas é dividido pelas glândulas salivares principais e acessórias, respetivamente. De facto, as grandes quantidades de saliva necessárias para o tratamento dos alimentos provêm das glândulas principais e são secretadas como resposta a estímulos mecânicos e gustativos, durante as refeições. Pelo contrário, as funções protetoras são desempenhadas, principalmente, pelo pequeno fluxo salivar correspondente à secreção basal, proveniente, em grande medida, das glândulas acessórias (Ferraris e Muñoz, 2001; Dawes e col., 2015).

De um modo geral, podemos dizer que a saliva participa, fundamentalmente, em seis funções: lubrificação e proteção dos tecidos orais, regulação do pH e capacidade tampão, manutenção da integridade dos dentes, atividade antimicrobiana, função gustativa e digestão dos alimentos (Humphrey e Williamson, 2001; Pedersen e col., 2002; Hopcraft e Tan, 2010; Pinna e col., 2015; Nanci e col., 2018).

A saliva, como revestimento seromucoso, lubrifica e protege os tecidos da cavidade oral e da faringe, atuando como uma barreira contra agentes químicos ou mecânicos, designadamente toxinas, enzimas hidrolíticas e proteolíticas produzidas pela placa bacteriana, potenciais carcinogénicos presentes no tabaco e no álcool, alimentos muito duros ou quentes e próteses removíveis mal adaptadas (Grant e col., 1988). O principal componente lubrificante da saliva são as mucinas, excretadas, sobretudo, pelas glândulas salivares acessórias. Estas mucinas são proteínas com numerosas cadeias laterais de polissacáridos, pelo que se encontram sempre hidratadas e possuem propriedades como a baixa solubilidade e a alta viscosidade, elasticidade e adesividade. Isto permite às mucinas concentrarem-se na superfície da mucosa e promoverem uma barreira efetiva contra a desidratação e as agressões produzidas por agentes irritantes (Ferraris e Muñoz, 2001). A formação desta película salivar de proteção facilita os movimentos da língua e auxilia na mastigação, deglutição e fonação. A saliva possui ainda alguns fatores de crescimento e péptidos biologicamente ativos que têm a capacidade de promover a regeneração epitelial e a cicatrização de feridas dos tecidos orais (Nanci e col., 2018).

A cavidade oral apresenta, normalmente, valores de pH próximos da neutralidade. Um pH ácido seria prejudicial quer para os tecidos moles mucosos, por facilitar a formação de úlceras, quer para os tecidos duros dentários, já que favoreceria a desmineralização e

destruição dos dentes (Ferraris e Muñoz, 2001). Os bicarbonatos, os fosfatos, a ureia, a amônia e pequenos péptidos são os componentes salivares mais importantes para a manutenção do pH oral neutro. Na placa bacteriana, o metabolismo dos hidratos de carbono resulta na produção de ácidos, baixando os valores de pH. A dissolução dos cristais de hidroxiapatite ocorre quando o pH desce para 5 ou 5.5, valores críticos para o desenvolvimento de cáries e erosões dentárias (Edgar, 1990). Diversos elementos, dos quais se destacam os iões bicarbonatos, difundem-se para o seu interior onde atuam como tampões, neutralizando os ácidos formados pelas bactérias. Durante o sono, as concentrações de bicarbonato baixam e são os péptidos ricos em histidina e os fosfatos que mais concorrem para a regulação do pH. A ureia, depois de metabolizada pelas bactérias, origina amônia que contribui para elevar o pH da placa bacteriana (Humphrey e Williamson, 2001; Kitasako e col., 2005; Nanci e col., 2018).

Para além do efeito de tamponamento do pH que impede a desmineralização dentária, a saliva desempenha ainda outras importantes funções na manutenção da integridade dos dentes. A sua elevada saturação em iões de cálcio e fosfato permite a presença de altas concentrações destes elementos na superfície dentária, resultando na maturação pós-eruptiva do esmalte, no aumento da sua dureza e na resistência à desmineralização. A remineralização de lesões cariosas iniciais poderá também ocorrer, graças à presença de iões de flúor na saliva (Nanci e col., 2018).

A saliva tem uma influência preponderante no equilíbrio ecológico dos microrganismos que colonizam a cavidade oral. Para além da barreira física promovida pelas mucinas, contem diversos elementos com atividade antimicrobiana. O principal agente imunológico presente na saliva é a imunoglobulina secretória A, produzida por plasmócitos e linfócitos B presentes nas glândulas salivares, particularmente nas parótidas. Esta imunoglobulina liga-se a receptores dos vários tipos de microrganismos (bactérias, fungos e vírus), impedindo a sua adesão à superfície dos dentes ou da mucosa (Marcotte e Lavoie, 1998). Outras imunoglobulinas como a IgG e IgM estão presentes em menores quantidades na saliva e são provenientes do fluido crevicular, tendo uma ação específica de anticorpo (Dowd, 1999). A saliva exerce também uma atividade antibacteriana direta, através de um grupo de proteínas e enzimas como as histatinas, a lisozima, a lactoferrina e a lactoperoxidase. Estas interferem com a capacidade de multiplicação das bactérias ou

causam a lise das células bacterianas, devido à destabilização das membranas celulares resultante da ativação de autolisinas (Amerongen e Veerman, 2002).

Outra importante função da saliva é participar nos processos iniciais da digestão. O alto conteúdo aquoso das secreções parotídeas humedece os alimentos e as mucinas produzidas pelas glândulas submandibulares, sublinguais e acessórias recobrem-nos e lubrificam-nos. Para além de permitir a formação do bolo alimentar, a saliva tem ainda uma importante ação enzimática para alguns nutrientes. É na cavidade oral que se inicia a digestão dos glúcidos, graças à ação enzimática da amilase salivar ou ptialina, produzida pelas glândulas parótidas e submandibulares. Calcula-se que cerca de 70% do amido ingerido seja hidrolisado por esta enzima. Essa digestão inicia-se na cavidade oral, mas continua no estômago, antes que haja acidificação do bolo alimentar pelo ácido clorídrico, fenómeno que inibe a atividade amilolítica (Junqueira e Carneiro, 2004). Por outro lado, a lipase secretada pelas glândulas linguais de von Ebner irá atuar no estômago na digestão dos triglicéridos e ácidos gordos (Ferraris e Muñoz, 2001).

Finalmente, a saliva apresenta uma função gustativa, participando nos mecanismos de perceção do paladar, sendo os iões zinco encontrados na saliva cruciais para a ativação dos receptores do gosto. A saliva é ainda responsável pela solubilização de substâncias presentes nos alimentos, permitindo que diversas moléculas interajam depois com os receptores gustativos. Para além disso, a saliva produzida pelas glândulas de von Ebner contem proteínas que ligam as substâncias relacionadas com o gosto aos receptores presentes nas papilas circunvaladas. Atribui-se ainda às glândulas salivares a produção de fatores de crescimento responsáveis pelo desenvolvimento e diferenciação dos corpúsculos gustativos (Turner, 2016; Nanci e col., 2018).

I.1.6. Patologia das glândulas salivares

As glândulas salivares podem ser afetadas por várias patologias locais, próprias do tecido glandular, ou por doenças sistémicas. As principais patologias das glândulas

salivares incluem as anomalias de desenvolvimento, as disfunções secretórias, as sialadenites, as sialadenoses, as sialolinfomatoses, os quistos e os tumores (Seifert e Donath, 1976; Blitzler, 1987; Silvers e Som, 1998; Fox e Eversole, 2002; Almeida, 2007).

As anomalias de desenvolvimento das glândulas salivares resultam da alteração dos processos morfogenéticos e constituem as heterotopias e as malformações congénitas. A maior parte das glândulas salivares ectópicas encontra-se nos gânglios linfáticos das regiões oral, facial e cervical. As malformações congénitas mais frequentes envolvem o sistema excretor, resultando na existência de canais acessórios, principalmente na glândula parótida. A agenesia, aplasia e hipoplasia das glândulas salivares principais são raras e ocorrem, sobretudo, associadas à síndrome da displasia ectodérmica hereditária (Kitamura, 1989; Gelbier e Winter, 1995; Cawson e col., 1997; Almeida, 2007).

A síndrome de Frey ou do nervo aurículo-temporal é uma disfunção secretória rara da glândula parótida que surge em pacientes submetidos a parotidectomia com conservação do nervo facial, podendo também ocorrer após cirurgia da articulação temporomandibular, traumatismos da face e nas parotidites mesmo não operadas. As fibras sensitivas secretórias do nervo aurículo-temporal que inervam a parótida regenerarem depois de seccionadas ou lesadas, acabando por reinervar os vasos sanguíneos e as glândulas sudoríparas da pele da região parotídea. Como resultado, a estimulação da via salivar eferente homolateral provoca sudorese e vasodilatação cutânea na região pré-auricular. Este efeito pode manifestar-se alguns meses ou até vários anos depois da lesão das fibras nervosas (Arad-Cohen e Blitzler, 2000; Almeida, 2007). Todas as restantes disfunções secretórias serão discutidas na próxima secção desta introdução (ver secção I.1.7.).

As sialadenites são alterações inflamatórias ou infecciosas das glândulas salivares, podendo envolver o parênquima glandular ou afetar apenas o sistema canalicular sendo, nesse caso, designadas por sialoductites. A sua etiologia é variada, destacando-se as sialadenites infecciosas, obstrutivas, isquémicas e imunológicas. As sialadenites infecciosas podem ser causadas por vírus, bactérias ou fungos. Nas sialadenites virais destaca-se a parotidite epidémica, vulgarmente conhecida por papeira, provocada pelo Paramyxovirus, com elevada afinidade para as parótidas nas crianças. As sialadenites bacterianas crónicas são mais frequentes nas glândulas submandibulares e as agudas nas parótidas. As bactérias podem atingir as glândulas salivares por via canalicular, hematogénica ou linfática. As

sialadenites fúngicas são muito raras, constituindo, geralmente, complicações de micoses sistêmicas em doentes imunocomprometidos (Seifert e Donath, 1976; Blitzer, 1987; Almeida, 2007).

As sialadenites obstrutivas devem-se, essencialmente, a fenómenos de litíase salivar conducentes à formação de sialólitos ou cálculos salivares. Observam-se, sobretudo, nas glândulas submandibulares devido às características da saliva produzida, muito rica em muco, com pH alcalino e altas concentrações de cálcio e fósforo, mas também do sistema canalicular, com um canal excretor principal ascendente, longo e largo, estreitando-se no óstio (Seifert e Donath, 1976; Blitzer, 1987; Almeida, 2007).

As sialadenites isquémicas resultam da alteração da normal vascularização do tecido glandular. Essa vasculite pode ser causada por traumatismo ou radiação (Seifert e Donath, 1976; Blitzer, 1987; Almeida, 2007). A radiossialadenite está associada à radioterapia da cabeça e pescoço em doentes com cancro e será detalhada adiante nesta dissertação, dada a sua importância no âmbito deste trabalho (ver secção I.2.3.).

Finalmente, as sialadenites imunológicas resultam de doenças autoimunes, sendo as mais relevantes a sarcoidose e a síndrome de Sjögren, geralmente secundária a conectivites (Seifert e Donath, 1976; Blitzer, 1987; Almeida, 2007). Estas patologias podem estar associadas com a hipofunção salivar e serão discutidas posteriormente (ver secção I.1.8).

As sialadenoses são um conjunto de doenças não inflamatórias e não tumorais, caracterizadas por alterações secretórias do parênquima glandular e que se manifestam, na maioria dos casos, por tumefação bilateral e não dolorosa das glândulas salivares, especialmente das parótidas (Seifert e Donath, 1976). As principais causas das sialadenoses incluem as disfunções hormonais resultantes de doenças endócrinas, os distúrbios metabólicos, as alterações do sistema nervoso autónomo e a ação adversa de alguns medicamentos (Almeida, 2007).

As principais linfomatoses que afetam as glândulas salivares ou sialolinfomatoses são os pseudo-linfomas e os linfomas. As hiperplasias reacionais do tecido linfóide salivar podem dever-se a agentes químicos, radiações, infecções e doenças autoimunes. Muitas vezes, surgem quadros clínicos intermédios entre a benignidade e a malignidade, difíceis de esclarecer, que incluem a lesão linfoepitelial salivar, a sialadenite linfoepitelial e a sialadenite mioepitelial, podendo representar formas de evolução da síndrome de Sjögren.

Estima-se que os linfomas representem cerca de 10% das neoplasias malignas das glândulas salivares, sendo os linfomas não-Hodgkin os mais frequentes (Gleeson, 1986; Schmid, 1982; Almeida, 2007).

Os mucocelos são os quistos mais frequentes das glândulas salivares, resultando da retenção ou extravasamento de saliva do sistema canalicular. Nas glândulas salivares acessórias, sobretudo no lábio inferior, frequentemente sujeitas a traumatismos com ruptura do ducto excretor, predominam os fenómenos de extravasamento de muco ou pseudoquistos, devido à ausência de um revestimento epitelial. Já nas glândulas principais são mais comuns os verdadeiros quistos de retenção salivar, secundários à presença de um sialolito no canal excretor. Os grandes mucocelos que envolvem as glândulas submandibulares e sublinguais também são conhecidos por rânulas (Seifert e Donath, 1976; Bodner e Tal, 1991).

Por fim, as neoplasias das glândulas salivares podem ter origem nas células do epitélio glandular (tumores epiteliais) ou, mais raramente, nas células do estroma (tumores mesenquimatosos). O tumor benigno mais comum é o adenoma pleomórfico, seguido pelo tumor de Warthin, sendo a parótida a localização preferencial de ambos. O carcinoma mucoepidermóide e o carcinoma adenóide cístico representam os tumores malignos mais frequentes (Seifert e Donath, 1976; Batsakis, 1984; Almeida, 2007).

O diagnóstico diferencial da patologia das glândulas salivares deve assentar na elaboração de uma cuidadosa história clínica, que inclui, para além da anamnese e do exame objetivo, alguns meios complementares de diagnóstico, imagiológicos ou outros. Nalguns casos, sobretudo na suspeita de patologia quística ou tumoral, deverá ser realizada uma citologia aspirativa ou biópsia para exame anatomopatológico (Fox e Eversole, 2002).

I.1.7. Disfunções secretórias

Diversas patologias e condições podem originar alterações do fluxo salivar, com repercussões no volume ou na composição da saliva produzida. Em termos de avaliação

quantitativa da secreção salivar, os doentes podem apresentar um estado de assialia, hipossialia, normossialia ou hipersialia.

A assialia corresponde à ausência total de secreção das glândulas salivares, sendo bastante rara. Na hipossialia, também designada por sialopenia, existe uma redução do fluxo salivar, objetivamente demonstrada com uma secreção em repouso ou basal inferior a 0,1-0,2 ml/min ou uma secreção estimulada menor que 0,5-0,7 ml/min. Apesar das consideráveis variações individuais que podem existir, os indivíduos normossialícos apresentam valores dentro dos parâmetros médios para a população, isto é, 0,3-0,4 e 1,5-2,0 ml/min para as secreções basal e estimulada, respetivamente. Na hipersialia, também conhecida por sialorreia ou ptialismo, o fluxo salivar encontra-se acima dos valores normais (Dawes e Ong, 1973; Dawes e Wood, 1973; Ship e col., 1991; Navazesh e col., 1992; Navazesh e Kumar, 2008).

I.1.7.1. Sialopenia ou hipossialia

A sialopenia é a disfunção secretória mais comum, podendo ser transitória ou permanente. Apesar de, muitas vezes, os termos hipossialia e xerostomia serem usados indistintamente, eles não são, em rigor, sinónimos e descrevem entidades e situações clínicas diferentes. Na verdade, a xerostomia é um sintoma e corresponde à sensação subjetiva de boca seca, percecionada e relatada pelo doente, cujas consequências podem ter um impacto negativo na sua qualidade de vida (Fox e col., 1987; Sreebny, 1996). Já a hipossialia é um sinal e traduz uma objetiva diminuição da secreção salivar, diagnosticada pelo clínico, com efeitos potencialmente graves para a integridade dos tecidos orofaríngeos (Navazesh e col., 1992; Napeñas e col., 2009).

A sintomatologia de xerostomia instala-se quando ocorrem alterações quantitativas ou qualitativas da secreção salivar. As queixas surgem, geralmente, quando a fluxo salivar em repouso se encontra reduzido em cerca de 45 a 50% do seu valor inicial, quadro também referido como hipossalivação (Dawes, 1987; Ghezzi e col., 2000). Na prática, a xerostomia manifesta-se quando o fluxo salivar é insuficiente para compensar a perda de

fluidos resultante do somatório da evaporação e da absorção pela mucosa oral (Dawes, 2004).

A hipossialia acompanha-se, portanto, na maior parte das vezes, de xerostomia e acarreta um desequilíbrio marcado da homeostasia da cavidade oral, com aumento da susceptibilidade a infeções orais, destruição cariiosa das peças dentárias, desconforto e dor a nível das mucosas, bem como limitações nutricionais a médio ou longo prazo (Porter e col., 2004; Turner e Ship, 2007). Consequentemente, os doentes hipossiálicos têm uma diminuição evidente da qualidade de vida, com restrição das atividades diárias, degradação do estado geral de saúde e diminuição da interação social (Gerdin e col., 2005; Thomson e col., 2006a; Ikebe e col., 2007). O impacto da hipossialia na qualidade de vida será abordado adiante (ver secção I.2.3.3.).

Ocasionalmente, alguns doentes xerostómicos não apresentam uma verdadeira redução do fluxo salivar. Nestes casos, a xerostomia pode dever-se a uma alteração da composição da saliva, com uma marcada redução da quantidade de mucinas (Pankhurst e col., 1996; van der Putten e col., 2011). Pode ainda estar relacionada com fatores psicológicos, como a ansiedade, a depressão e o stresse (Bergdahl e col., 1997; Antilla e col., 1998; Bergdahl e Bergdahl, 2000).

Assim sendo, a xerostomia pode ou não estar associada à hipofunção salivar. O termo disfunção salivar tem sido utilizado para incluir, de uma forma mais abrangente, a presença de xerostomia ou de hipossialia (Davies, 2005; Visvanathan e Nix, 2010).

Para o diagnóstico da hipossialia deve ser realizada uma sialometria, para demonstração objetiva da redução do fluxo salivar, com valores inferiores a 0,1 ml/min e 0,5 ml/min para a secreção basal e estimulada ao fim de 5 minutos, respetivamente (Navazesh e col., 1992; Sreebny, 2000). Já o diagnóstico da xerostomia é feito com recurso a questionários de avaliação das queixas dos doentes, permitindo o registo da severidade de cada caso, bem como a perceção da eficácia dos tratamentos implementados (Thomson e col., 1999a).

A redução anormal da secreção salivar pode ter origem multifatorial. A desidratação por falta de ingestão de líquidos ou por perdas excessivas resultantes de hemorragias, hipersudorese, poliúria, vômitos ou diarreias, pode ser a causa de uma hipossialia ou de agravamento de uma sialopenia preexistente. Investigações concluíram que os casos de

desidratação após abstinência de ingestão de alimentos sólidos ou líquidos durante 24 horas resultam numa redução de aproximadamente 90% da secreção basal das glândulas parótidas (Ship e Fischer, 1997). Também o reduzido consumo de água em doentes com insuficiência renal submetidos a hemodiálise poderá resultar numa hipossialia (Napenas e col., 2009).

Os efeitos secundários de alguns medicamentos são a principal causa de hipossalivação. Quer as doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren, quer a radioterapia da cabeça e pescoço em doentes oncológicos, diminuem o fluxo salivar por provocarem destruição do parênquima glandular e fibrose do tecido conjuntivo (Porter e col., 2004; Almeida, 2007; Napeñas e col., 2009; Turner, 2016). A etiologia e o tratamento da hipofunção das glândulas salivares serão aprofundados na secção seguinte desta dissertação (ver secção I.1.8.).

I.1.7.2. Sialorreia ou hipersialia

Na hipersialia, ao contrário do que se verifica na hipossialia, existe um aumento da atividade secretora das glândulas salivares, traduzindo-se na produção de um fluxo salivar anormalmente excessivo. A sialorreia, apesar de ser francamente menos estudada que a sialopenia, parece estar associada a diversas desordens neurológicas como a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica, a paralisia cerebral ou a síndrome de Down. Alguns fármacos com efeito colinérgico podem também causar hipersalivação (Boyce e Bakheet, 2005).

Os doentes que sofrem de sialorreia ou ptialismo apresentam, geralmente, um risco acrescido de incontinência bucal salivar, isto é, maior propensão para o ato não intencional de expelir saliva da cavidade oral. No entanto, a secreção salivar aumentada não é a única causa para a perda involuntária de saliva, podendo esta estar associada, por exemplo, à ausência de coordenação neuromuscular orofacial ou ser o resultado de anomalias anatómicas como a macroglossia ou a incompetência labial (Scully e col., 2009; Campisi e col., 2011).

Apesar de, geralmente, a hipersialia não interferir com o normal funcionamento dos tecidos orais, a incontinência salivar pode ter um impacto negativo na qualidade de vida

dos doentes, devido aos seus efeitos psicossociais. Estes doentes apresentam, por exemplo, maiores dificuldades na articulação do discurso e fonética, o que contribui para aumentar o receio de interação social e o sentimento de rejeição. Podem ainda existir algumas complicações físicas associadas, como as infeções dos tecidos periorais ou até, nos casos mais graves, o risco de pneumonia por aspiração de saliva, com consequente colonização bacteriana dos pulmões, particularmente por anaeróbios gram negativos (Scully e col., 2009; Campisi e col., 2011).

Contrariamente ao que acontece com a hipossialia para cujo diagnóstico foram sugeridos critérios universalmente aceites, no caso da hipersialia não existe ainda um consenso generalizado. No entanto, tendo em conta que os valores normais para indivíduos saudáveis não medicados varia entre 0,3-0,4 ml/min e 1,5-2,0 ml/min para as secreções basal e estimulada respetivamente, diversos autores sugerem que o diagnóstico da hipersialia deve ser estabelecido com a realização de sialometrias com resultados superiores a estes (Navazesh e col., 1992; Sreebny, 2000). Para o diagnóstico da incontinência bucal salivar foi publicado um questionário que avalia a frequência e intensidade dos episódios da incontinência, medindo a sua interferência com as atividades quotidianas, bem como o seu impacto na qualidade de vida dos doentes (Thomas-Stonell e Greenberg, 1988).

É importante distinguir a sialorreia verdadeira da pseudo-sialorreia por incompetência labial, da ptialo-sialorreia ejaculatória com emissão de jatos de saliva pelos orifícios secretores das glândulas principais e da ptialomania dos idosos portadores de prótese removíveis quando fazem movimentos frequentes de sucção para estimular as glândulas salivares hipofuncionantes (Almeida, 2007).

A sialorreia e a incontinência bucal salivar podem assumir-se como problemas crónicos com implicações multidisciplinares graves, obrigando a uma estratégia terapêutica cuidadosa. A identificação ou eliminação da causa da hipersialia pode ser difícil, não permitindo um tratamento racional do problema. Muitas vezes, o uso de fármacos anticolinérgicos é feito no âmbito da abordagem paliativa da disfunção. Nos casos mais severos ou com riscos de complicações graves da sialorreia, podem estar indicadas como medidas terapêuticas a laqueação cirúrgica do canal excretor, a injeção intraglandular com toxina botulínica ou a neurectomia da via nervosa eferente das glândulas salivares (Lagalla e col., 2006; Almeida, 2007; Reed e col., 2009).

I.1.8. Hipofunção das glândulas salivares

As glândulas salivares podem apresentar distúrbios funcionais que comprometem a sua normal atividade. A disfunção das glândulas salivares é definida como qualquer condição que origine uma alteração quantitativa ou qualitativa da saliva produzida. Já a hipofunção corresponde a um quadro com marcada redução funcional do parênquima glandular e traduz-se, na grande maioria dos casos, pela presença de sinais e sintomas característicos, destacando-se a hipossalialia e a xerostomia, respetivamente, muitas vezes confundidos na literatura (Porter e col., 2004; Saleh e col., 2015; Turner, 2016).

De seguida, serão abordados os aspetos mais relevantes relativamente à epidemiologia, etiologia, diagnóstico e tratamento da hipofunção salivar, bem como as principais complicações orais que surgem nestes doentes.

I.1.8.1. Epidemiologia

A xerostomia é a manifestação clínica mais evidente da hipossalialia. Vários estudos mostram que a hipossalivação induzida pela medicação é a causa mais frequente de xerostomia, particularmente na população geriátrica (Ship e col., 2002). Nas outras duas principais situações relacionadas com disfunção salivar, a síndrome de Sjögren e a radioterapia da cabeça e pescoço, as taxas de xerostomia podem atingir os 100% (Fox, 2007; Shiboski e col., 2007).

Os estudos epidemiológicos de prevalência da xerostomia são escassos, utilizando, na sua maioria, amostras limitadas que incluem apenas idosos institucionalizados. As avaliações feitas na população geral mostram grande variabilidade de resultados, devido, essencialmente, às diferenças na definição desta condição e aos instrumentos utilizados para a sua medição e aferição (Hopcraft e Tan, 2010).

Dadas as discrepâncias na metodologia dos vários estudos, estão descritos valores entre os 10 e os 46% para a prevalência da xerostomia (Narhi e col., 1994; Thomson e col., 2006b). Meta-análises de diferentes estudos mostram prevalências entre os 5 e os 47%

(Thomson, 2005). Uma revisão sistemática publicada em 2006 sugere uma prevalência de cerca de 20% da xerostomia na comunidade, tendo havido uma variação de 0,9 a 64,8% nos treze estudos incluídos (Orellana e col., 2006).

Todos os estudos reportam uma maior prevalência da xerostomia no género feminino. De facto, nas mulheres os valores publicados variam entre os 10,3 e os 33,3% e nos homens entre os 9,7 e os 25,9% (Antilla e col., 1998; Thomson e col., 2006b). As diferenças são ainda mais evidentes nas mulheres pós-menopausa, atingindo cerca de um terço, associado, provavelmente, às alterações hormonais ou à maior exposição a fármacos xerostomizantes (Ghezzi e col., 2000; Porter e col., 2004).

A prevalência da xerostomia aumenta com a idade, sendo, claramente, mais frequente nos idosos, com valores próximos dos 50% nalguns estudos (Narhi e col., 1994). Dados mais recentes, mostram que pelo menos 20 ou 30% dos doentes com 65 ou mais anos de idade apresentam algum tipo de disfunção salivar (Ship e col., 2002; Thomson, 2015). Apesar de alguns estudos não mostrarem diferenças significativas na produção salivar na população idosa saudável, a verdade é que, com o avançar da idade, assiste-se à redução fisiológica da capacidade secretória resultante da involução das glândulas salivares (Yeh e col., 1998; Ghezzi col., 2000). Estudos realizados em adultos com diferentes idades, mostraram fluxos salivares significativamente mais baixos a partir dos 70 anos, quando comparados com adultos com menos de 50 anos (Smith e col., 2013). Algumas investigações sugerem a perda de cerca de 30% das células acinares nos idosos, com substituição dos componentes secretores por tecido adiposo e fibroso (Tylenka e col., 1988). Finalmente, para além das alterações no volume, também a composição da saliva sofre alterações com a idade, nomeadamente nos níveis de sódio, potássio, imunoglobulina A, proteína rica em prolina, lactoferrina e lisozima (Baum e col., 1982; Finkelstein e col., 1984).

Adicionalmente, a presença de múltiplas doenças sistémicas obriga, muitas vezes, à polimedicação com fármacos xerostomizantes, cujos efeitos são mais deletérios nos idosos (Thomson e col., 2000; Ghezzi e Ship, 2003). Para além disso, os riscos de desidratação são particularmente importantes na população geriátrica, contribuindo para agravar um quadro de hipossalialia prévio (Ship e Fisher, 1997). Com o aumento da esperança média de vida e

com o envelhecimento da população nos países ocidentais, acredita-se que os casos de xerostomia tenderão a aumentar (Hopcraft e Tan, 2010).

Os estudos que avaliam a presença de xerostomia e de hipossalialia na mesma população revelam que se trata, efetivamente, de duas entidades realmente distintas. A prevalência da xerostomia varia entre os 8,3 e os 42% (Johnson e col., 1984; Ikebe e col., 2007), enquanto que a prevalência da hipossalialia se situa entre os 11,5 e os 47% (Narhi e col., 1992; Bergdahl e col., 2000). Apesar da grande variabilidade nos valores para a prevalência da xerostomia e da hipossalialia quando avaliadas separadamente, apenas 2 a 5,7% dos casos apresenta simultaneamente as duas condições, o que mostra que a coexistência destas duas entidades é bastante menos frequente (Thomson e col., 1999b; Bergdahl e col., 2000).

I.1.8.2. Etiologia

A etiopatogénese da hipofunção das glândulas salivares é complexa, tendo sido propostos vários mecanismos potencialmente conducentes à redução transitória ou permanente da capacidade secretória. Em termos gerais, a hipofunção salivar pode dever-se à destruição do parênquima glandular, à disfunção dos receptores de neurotransmissão, à desregulação imunológica que interfira com o processo secretório, à lesão do ácido desoxirribonucleico (ADN) celular induzida por radiação e à alteração geral de fluidos e electrólitos (von Bültzingslöwen e col., 2007).

A normal atividade das glândulas salivares pode ser perturbada por diversos distúrbios funcionais com diferentes etiologias. De um modo geral, as causas principais dividem-se em alterações iatrogénicas e patológicas. Nas primeiras destacam-se a farmacoterapia, a radioterapia cervicofacial, a quimioterapia e a doença crónica do enxerto contra o hospedeiro. Nas segundas encontram-se as patologias próprias das glândulas salivares, como as sialadenites obstrutivas, infecciosas ou imunológicas, e as manifestações glandulares de doenças sistémicas, como a sarcoidose ou as infeções pelos vírus da hepatite C (VHC) ou da imunodeficiência humana (VIH). Nas causas não salivares incluem-se a desidratação, a respiração bucal e as alterações psicogénicas, cognitivas ou neurológicas,

como a ansiedade, a depressão, a anorexia e a bulimia (Atkinson e Fox, 1992; Fox, 1996; Napeñas e col., 2009; Plemons e col., 2014; Saleh e col., 2015; Turner, 2016).

A farmacoterapia é a causa mais frequente da disfunção das glândulas salivares. Foram já identificadas dezenas de fármacos responsáveis pelo aparecimento de sialopenia e de xerostomia ou, menos frequentemente, de sialorreia (Atkinson e Wu, 1994; Moore e Guggenheimer, 2008). Estima-se que cerca de 80% dos medicamentos mais comumente prescritos possam causar hipossalivação ou xerostomia, destacando-se os sedativos, anti-hipertensores, antidepressivos, anti-histamínicos e broncodilatadores (Smith e Burtner, 1994; Sreebny e Schwartz, 1997; Femiano e col., 2008).

Em 2014, a sexta edição do Workshop Mundial de Medicina Oral (*VI World Workshop on Oral Medicine*) abordou esta temática das perturbações salivares induzidas por medicação, tendo sido publicados diversos trabalhos sumarizando as principais conclusões (Aliko e col., 2015; Villa e col., 2015a; Villa e col., 2016; Wolff e col., 2017). Uma revisão sistemática encontrou cento e seis substâncias químicas cujos efeitos secundários incluem as alterações no volume e composição da saliva, com elevado ou moderado grau de evidência científica. Mais de metade destas substâncias pertencem ao grupo dos medicamentos que atuam ao nível do sistema nervoso, onde se incluem, por exemplo, os ansiolíticos, os antiepiléticos e os antiparkinsonianos. No entanto, a lista integra ainda mais sete das dez categorias farmacológicas da classificação terapêutica anatômica e química desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde (OMS): sistema digestivo e metabolismo, sistema cardiovascular, sistema geniturinário e hormonas sexuais, agentes imunomoduladores e antineoplásicos, sistema musculoesquelético, sistema respiratório e órgãos sensoriais. As principais moléculas citadas na literatura são a oxibutinina, tolterodina, duloxetine, quetiapina, bupropiona, olanzapina, solifenacina, clozapina, fluoxetine e venlafaxina (Wolff e col., 2017).

Os fármacos podem atuar diretamente no sistema nervoso central ou na junção neuroglandular, explicando a patogénese das alterações induzidas por medicação. As células secretoras apresentam diversos receptores, designadamente muscarínicos M1 e M3, alfa-1 e beta-1 adrenérgicos e alguns peptidérgicos, envolvidos na iniciação do processo de secreção salivar. Os medicamentos com potencial antimuscarínico ou anticolinérgico, isto é com efeito simpatomimético ou parassimpatolítico, encontram-se entre os principais

causadores de disfunção salivar, por diminuírem a libertação de acetilcolina pelas fibras nervosas parassimpáticas, particularmente responsável pela produção da saliva. Para além dos fármacos que inibem neurotransmissores que se ligam à superfície das membranas das células secretoras, também os que perturbam as vias de transporte de iões nas células acinares podem interferir com a secreção salivar (Villa e col., 2016).

O número de doentes afetados, bem como a severidade do efeito adverso de um fármaco específico são, geralmente, dependentes da dose administrada. Para além disso, diversos estudos sugerem uma relação proporcionalmente direta entre a incidência da xerostomia e o número de fármacos tomados (Sreebny, 1989; Locker, 1993; Shetty e col., 2012; Aliko e col., 2015). De facto, a polimedicação para controlo de diversas doenças crónicas, sobretudo na população geriátrica, pode originar um quadro de hipossalivação, através da redução da capacidade secretória basal. Por outro lado, o efeito potencialmente xerostomizante de alguns fármacos pode ser agravado pelo resultado de diversas interações medicamentosas (Leal e col., 2010; Smidt e col., 2011). Nos pacientes com mais de 65 anos, 88% têm um medicamento prescrito, 76% tomam dois medicamentos e 37% encontram-se medicados com cinco ou mais fármacos (Gu e col., 2010).

Nalguns fármacos, o tempo de exposição pode contribuir para aumentar o risco de desenvolvimento dos efeitos secundários. Por exemplo, alguns medicamentos usados no tratamento da angina de peito, da depressão e da asma mostraram estar significativamente relacionados com queixas de xerostomia quando tomados por períodos superiores a 5 anos (Thomson e col., 2006c).

A hipofunção salivar induzida por medicamentos pode ser indiretamente aferida através da avaliação da incidência de cáries e restaurações dentárias, sendo 40% maior em doentes medicados com antidepressivos e 28% superior para quem toma agentes cardiovasculares (Rindal e col., 2005; Maupomé e col., 2006).

O único estudo focado exclusivamente na ligação entre a medicação e a xerostomia em jovens adultos, numa amostra com 950 indivíduos com menos de 32 anos de idade, mostrou que um em cada dez apresentou xerostomia, não tendo sido registadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao género (Thomson e col., 2006b).

Existem algumas doenças sistémicas com envolvimento glandular que podem provocar uma redução da secreção salivar basal ou estimulada, bem como uma alteração da

composição química da saliva produzida. Em 2004, a quarta edição do Workshop Mundial de Medicina Oral (*IV World Workshop on Oral Medicine*) discutiu a disfunção salivar relacionada com as doenças sistêmicas. Uma revisão sistemática procurou resumir os aspetos mais relevantes resultantes deste grupo de trabalho, tendo destacado as doenças reumatológicas inflamatórias crónicas, onde se incluem a síndrome de Sjögren, a artrite reumatóide e a sua variante idiopática juvenil, o lúpus eritematoso sistémico, a esclerodermia ou esclerose sistémica, a poliartrite nodosa e a cirrose primária biliar. Diversas outras patologias endócrinas, metabólicas, genéticas, neurológicas, infecciosas ou imunológicas têm sido sugeridas como potencialmente indutoras de hipofunção salivar, como a diabetes mellitus, o hipotireoidismo, a sarcoidose, a doença de Parkinson, a displasia ectodérmica ou a infeção pelos vírus da imunodeficiência humana ou da hepatite C (von Bültzingslöwen e col., 2007).

A síndrome de Sjögren é a principal e mais relevante doença sistémica associada à disfunção das glândulas salivares. Trata-se de uma patologia crónica inflamatória que afeta o tecido conjuntivo, com uma prevalência na população mundial de cerca de 0,6%, podendo variar entre os 0,05 e os 4,8% nos vários estudos realizados (Pillemer e col., 2001). Apresenta uma clara predileção pelo género feminino, num rácio estimado de 9:1, sendo geralmente diagnosticada na quarta ou quinta décadas de vida. Manifesta-se, sobretudo, pela disfunção salivar e lacrimal, cuja hipofunção origina queixas de secura das mucosas oral e ocular, designadas por xerostomia e xeroftalmia, respetivamente. Nalguns doentes, a redução da produção de lágrimas facilita o aparecimento de ulcerações da superfície ocular, condição conhecida queratoconjuntivite seca (Jonsson e col., 1993; Daniels e Whitcher, 1994; Gannot e col., 2000; Jonsson e col., 2005).

Define-se como uma exocrinopatia autoimune caracterizada pela abundante presença nas glândulas exócrinas de células B e T (80 e 20%, respetivamente), praticamente ausentes em condições normais nos indivíduos saudáveis, nos quais existem poucos linfócitos nos tecidos glandulares. Nestes doentes, surge uma progressiva infiltração linfocitária e uma produção de auto-anticorpos antinucleares (anti-Ro e anti-La) que têm como alvo os receptores muscarínicos M3, originando uma imunossialadenite focal resultante da disfunção celular e atrofia glandular (Anaya e Talal, 1999; Dawson e col., 2006). O mecanismo etiopatogénico subjacente à síndrome de Sjögren permanece desconhecido. No

entanto, alguns autores apontam o papel de agentes externos, como alguns vírus, em indivíduos geneticamente susceptíveis. Por outro lado, a forte prevalência no género feminino poderá indiciar o envolvimento de fatores hormonais ou neurológicos (Fox e col., 2000; Fox, 2007; von Bültzingslöwen e col., 2007; Tobón e col., 2012).

O início da doença é, não raras vezes, insidioso, dificultando e atrasando o seu diagnóstico por vários anos. Clinicamente, surge uma típica tumefação das glândulas parótidas, acompanhada por hipossalivação, decorrente da inflamação dos ductos e destruição dos ácinos. Cerca de um terço dos doentes desenvolve manifestações extraglandulares, como a tiroidite, hepatite ou nefrite autoimunes. Os doentes com síndrome de Sjögren podem ainda apresentar sintomas como fadiga ou artralgias. Estes doentes possuem um risco aumentado de desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin, cerca de 16 a 18 vezes maior que na população em geral (Kassan e col., 1978; Garcia-Carrasco e col., 2002; Kassan e Moutsopoulos, 2004; Zintzaras e col., 2005; Solans-Laqué, 2011).

A síndrome de Sjögren pode ser primária, quando diagnosticada isoladamente, ou secundária, se associada a outra doença reumática, geralmente a artrite reumatóide ou outra conectivite. O diagnóstico da doença é, portanto, complexo e deve compreender dois parâmetros distintos: primeiramente, uma avaliação objetiva e subjetiva do envolvimento oral e ocular, e depois uma diferenciação clara entre as variantes primária e secundária da síndrome (von Bültzingslöwen e col., 2007).

Os critérios para o diagnóstico da síndrome de Sjögren têm sido sucessivamente revistos, particularmente por um grupo de consenso euro-americano (Vitali, 2003; Vitali e col., 2012). A última revisão da classificação internacional inclui seis itens distintos: os sintomas oculares de xerofaltmia, os sintomas orais de xerostomia, os sinais oculares provados a partir do teste de Schirmer ou de rosa bengala, a biópsia labial para histopatologia das glândulas salivares menores com evidência de sialadenite linfocitária focal, os sinais do envolvimento das glândulas salivares através de sialometria basal, sialografia à parótida ou cintigrafia e, finalmente, a presença de auto-anticorpos antinucleares, para os antígenos Ro (SSA) ou La (SSB). Os critérios de exclusão são os seguintes: antecedentes de radioterapia da cabeça ou pescoço, hepatite C, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), linfoma pré-existente, sarcoidose, doença do enxerto contra o hospedeiro e o uso de fármacos anticolinérgicos.

A radioterapia cervicofacial, muitas vezes utilizada como modalidade terapêutica no cancro da cabeça ou pescoço por provocar apoptose das células tumorais, constitui uma relevante causa de hipofunção salivar. Infelizmente, quando as glândulas salivares se encontram no campo irradiado, surgem danos nos ácinos e as células precursoras indiferenciadas são lesadas, causando uma degeneração permanente das glândulas. Instala-se, então, um quadro de radiossaladenite que leva à atrofia e fibrose do tecido glandular que se torna não funcionante (Turner, 2016). Também alguns esquemas de quimioterapia usados no tratamento de doentes oncológicos poderão ter repercussões, pelo menos de forma transitória, na normal função glandular salivar (Epstein e col., 2002). Dado o seu interesse no âmbito deste trabalho, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos efeitos adversos da radioterapia e quimioterapia serão amplamente explanados adiante nesta dissertação (ver secção I.2.3.1.).

I.1.8.3. Manifestações clínicas e complicações orais

A hipofunção das glândulas salivares provoca um desequilíbrio da normal homeostasia da cavidade oral, com sérias repercussões na saúde oral e geral dos doentes. Como vimos anteriormente, a saliva é essencial na preservação da integridade dos tecidos dentários e na lubrificação e limpeza mecânica da cavidade oral, com a diluição dos restos alimentares e bactérias. Para além da atividade antimicrobiana, intervem também na mastigação, formação do bolo alimentar, deglutição, digestão, perceção do paladar e na fonética. A redução da produção de saliva pode originar lesões graves dos tecidos duros e moles da cavidade oral e do trato gastrointestinal superior, com importantes sinais e sintomas (Bergdahl, 2000; Hamburger, 2001; Pedersen e Nauntofte, 2001; Soto-Rojas e Kraus, 2002; Dawes, 2008).

Os doentes hipossiálicos têm um marcado aumento do risco de desenvolvimento de lesões cariosas, comparativamente com o resto da população (Johnston, 2014). A maior acumulação de placa bacteriana, a ausência de diluição dos derivados da ação das bactérias e a perda da capacidade de tamponamento ácido da saliva, permitem que a desmineralização ocorra mais rapidamente que o processo de remineralização da estrutura

dentária (Thomson e col., 2002; Hopcraft e Tan, 2010). Nos idosos, a perda de destreza manual condiciona uma pior higiene oral, o que constitui ainda um fator aditivo (Rothen e col., 2014). Estudos mostram a presença de, pelo menos, uma cárie em 70% dos doentes com xerostomia e em apenas 56% dos indivíduos não xerostômicos. Para a mesma comparação relativamente à presença de cáries radiculares, os resultados passam para 54% e 38%, respetivamente (Gilbert e col., 1993). Também o número de coroas secundariamente infiltradas por cárie é maior nos doentes xerostômicos, evidenciando uma maior atividade cariogénica (Locker, 1993). A maior incidência de cáries, sobretudo cervicais, radiculares e secundárias, pode ser causa de mais exodontias e perda de dentes, pelo que estes doentes apresentam, em média, menos peças dentárias na cavidade oral (Bergdahl, 2000). A hipersensibilidade, a erosão e a atrição dentárias são outras manifestações clínicas relevantes nos doentes com hipofunção das glândulas salivares (Plemons e col., 2014).

Existe evidência científica que sugere uma relação inversa entre o fluxo salivar e a contagem de *Candida albicans* na saliva, o que significa que os doentes com hipossaliva apresentam também um maior susceptibilidade para o desenvolvimento de candidíases pseudomembranosas ou eritematosas orofaríngeas, bem como outras manifestações de infeções fúngicas, como a glossite rombóide mediana, a queilite angular e a estomatite protética (Epstein e col., 1980; Jorge e col., 1993; Navazesh e col., 1995; Porter e col., 2004; Karbach e col., 2012).

A relação entre a doença periodontal e a hipossalivação é ainda controversa. Por um lado, sabe-se que os componentes antimicrobianos da saliva não exercem uma influência direta nos agentes patogénicos presentes no interior das bolsas periodontais, dependentes apenas da ação autónoma do fluido crevicular. No entanto, é claro que nos doentes com redução da secreção salivar, a capacidade de depuração das bactérias é menor, aumentando assim a colonização bacteriana dos tecidos orais (Brill, 1962; Smith e Burtner, 1994; Dawes, 2008).

As consequências da redução da produção de saliva incluem ainda um aumento da susceptibilidade a lesões da mucosa oral, designadamente erosões e ulcerações de origem traumática. A superfície das mucosas do pavimento bucal, região jugal e palato duro e mole encontra-se, muitas vezes, eritematosa, desidratada e friável. A mucosite traduz um quadro de inflamação da mucosa, quando a sua camada protetora é afetada ou perdida, tornando-se

mais susceptível à fricção e laceração provocada pelos dentes, próteses ou alimentos. Também a mucosa da língua se pode apresentar despilada e atrófica (Yamamoto e col., 2009). A gengivite é outra patologia associada, habitualmente, às alterações da composição ou volume da saliva (Turner e Ship, 2007; Plemons e col., 2014).

A xerostomia é a manifestação mais frequentemente encontrada nos doentes hipossialicos, especialmente a secura bucal nocturna, devido aos baixos fluxos salivares secretados durante o sono, situação nalguns casos agravada pelo hábito de respiração oral. Para além da desidratação da mucosa oral, também os lábios se podem apresentar secos, descamados e fissurados, uma condição de queilite exfoliativa (Turner e Ship, 2007).

Os doentes com hipossialia apresentam mais frequentemente halitose, devido, sobretudo, à ausência de barreira mecânica que favorece a multiplicação bacteriana e decomposição dos detritos alimentares pela ação dos microrganismos (Ferraris e Muñoz, 2001).

Para além das complicações orais, a hipofunção das glândulas salivares pode também ter repercussões ao nível da saúde geral dos doentes. A falta de saliva impede a lubrificação da mucosa oral, o que dificulta a mastigação de alguns alimentos, principalmente os mais duros e secos. Para além disso, os doentes poderão queixar-se recorrentemente de disfagia ou odinofagia, quando existe dificuldade ou dor durante a deglutição do bolo alimentar, respetivamente (Samnieng e col., 2012). Assim sendo, os doentes hipossialicos podem apresentar algumas restrições alimentares, o que pode condicionar o aparecimento de importantes deficiências nutricionais, potencialmente conducentes a perdas ponderais (Loesche e col., 1995).

As manifestações clínicas da hipofunção das glândulas salivares incluem, nalguns casos, o aumento de volume ou tumefação palpável das parótidas e das restantes glândulas salivares principais, decorrentes de sialadenites obstrutivas ou infecciosas (Turner e Ship, 2007; Plemons e col., 2014).

A reduzida quantidade de saliva dificulta o uso de prótese removíveis, uma vez que diminui a sua retenção e estabilidade (Atkinson e Wu, 1994). Deste modo, os doentes parcial ou totalmente desdentados portadores deste tipo de reabilitação, poderão ter maior dificuldade na alimentação, bem como no cumprimento das demais funções do sistema estomatognático (Turner e col., 2008; Visvanathan e Nix, 2010).

Para além das limitações funcionais, os doentes sialopénicos podem apresentar dor e outros sintomas associados, como a disgeusia ou a cacogeusia, isto é, a alteração do paladar ou gosto desagradável, dada a inabilidade para a deteção e reconhecimento de vários estímulos gustatórios (Spielman e Ship, 2004). A glossopirose, glossodínia ou estomatodínia, vulgarmente usadas para traduzir a sensação de ardor e queimadura lingual ou oral (síndrome de ardor bucal), poderão também estar presentes, sobretudo aquando da ingestão de alimentos ácidos ou condimentados (Atkinson e Wu, 1994).

Finalmente, a hipossialia e a consequente xerostomia, poderão ter como efeito a disartria, dado o comprometimento da fonação e articulação dos discurso dos doentes, prejudicando a sua normal interação social, com um claro impacto negativo na qualidade de vida (Porter e col., 2004; Gerdin e col., 2005; Thomson e col., 2006a; Ikebe e col., 2007). Esta temática será amplamente abordada adiante nesta dissertação (ver secção I.2.3.3.).

I.1.8.4. Diagnóstico

O diagnóstico da disfunção das glândulas salivares requer uma cuidadosa avaliação do doente. Uma exaustiva história clínica deve ser realizada, incluindo a anamnese e a história pregressa, o exame objetivo e os exames complementares de diagnóstico (Napeñas e col., 2009; Saleh e col., 2015; Villa e col., 2015b).

Uma detalhada revisão dos antecedentes médicos pessoais e familiares é fundamental, permitindo a identificação de doenças sistémicas relevantes que possam ter repercussão glandular, como a síndrome de Sjögren e outras doenças reumatológicas ou imunológicas. Deverá também ser questionada a realização prévia de cirurgias maxilofaciais ou de tratamentos com radioterapia na área da cabeça e pescoço, bem como a ocorrência de traumatismos naquela região. É ainda indispensável a determinação da terapêutica farmacológica atual ou recente, sendo particularmente importante o mecanismo de atuação do fármaco, a dosagem e posologia, o tempo de exposição e as interações medicamentosas, sobretudo em indivíduos polimedicados. Finalmente, deverão ser pesquisados os hábitos alimentares, alcoólicos, tabágicos e toxifílicos do doente (Porter e col., 2004; Napeñas e col., 2009; Saleh e col., 2015).

O clínico deverá ainda fazer um levantamento dos sintomas eventualmente associados, com o registo das queixas subjetivas do doente, designadamente de secura das mucosas oral e ocular, disgeusia, disfagia, odinofagia, ardor bucal e dificuldades na fonação, entre outras (Valdez e Fox, 1993). Os questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida relacionada com a saúde oral serão abordados adiante nesta dissertação (ver secção I.4.).

No exame objetivo, para além de uma revisão geral de sistemas e órgãos, deve ser feita uma avaliação do estado de nutrição e hidratação do doente. Em termos extraorais devem ser palpadadas as glândulas salivares principais e pesquisadas eventuais adenopatias e tumefações cervicofaciais, bem como alterações cutâneas, oculares ou reumatológicas. A observação intraoral deve incluir a inspeção da mucosa oral, despistando a presença de lesões atróficas, fissuradas ou ulceradas. As glândulas salivares maiores devem ser novamente alvo de palpação e os ostia dos canais excretores inspecionados, devendo estar permeáveis e livres de sinais de inflamação. A saliva deve apresentar-se límpida e fluida, valorizando-se a presença de saliva espessa, turva ou purulenta. Podem ainda ser identificadas outras lesões como fístulas, infeções fúngicas ou cáries dentárias (Porter e col., 2004; Napeñas e col., 2009; Saleh e col., 2015; Villa e col., 2015b).

Para uma correta avaliação do doente com disfunção salivar, devem ser realizados alguns exames complementares, permitindo a confirmação do diagnóstico clínico ou a avaliação do grau de evolução da doença. Podem ser classificados em exames clínicos secretórios, imagiológicos, histológicos e laboratoriais.

As principais provas secretórias visam quantificar a produção glandular, designadamente lacrimal e salivar. O teste de Schirmer é o mais frequentemente utilizado para aferição da funcionalidade das glândulas lacrimais (Tincani e col., 2013). Relativamente à saliva, poderão ser efetuadas sialometrias para determinação quantitativa do fluxo salivar, durante, pelo menos, 5 minutos. Esta avaliação da capacidade secretória pode ser realizada em repouso (sialometria basal), sendo a saliva recolhida sem recurso a qualquer estímulo adicional, ou de forma estimulada, utilizando um ácido fraco (sialometria estimulada química ou gustativamente) ou um cubo de parafina (sialometria estimulada mecanicamente). Uma vez que a secreção salivar é influenciada pelos ciclos circadianos, estes procedimentos deverão ser realizados preferencialmente de manhã e os doentes

deverão receber instruções no sentido de não comer nem beber uma hora antes, devendo permanecer sentados e a olhar em frente durante a recolha (Navazesh e Christensen, 1982).

Os exames imagiológicos para avaliação anatômica, morfológica, estrutural ou funcional das glândulas salivares são a radiografia, a ecografia, a cintigrafia, a sialografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A ortopantomografia e a radiografia oclusal são técnicas radiológicas simples que podem permitir identificar calcificações glandulares ou, por exemplo, a presença de um sialolito no pavimento da cavidade oral (Almeida, 2007). A ecografia ou ultrassonografia é um exame não invasivo, de baixo custo e de fácil e rápida execução, potencialmente útil na distinção de lesões intra e extraglandulares, sólidas ou com conteúdo quístico, e que, para além de possibilitar a identificação de cálculos e dilatações dos ductos salivares, pode permitir efetuar biópsias ou drenagens cirúrgicas (Orlandi e col., 2013). A cintigrafia produz informação sobre a atividade funcional do parênquima das glândulas salivares principais, por intermédio da injeção endovenosa de um radioisótopo (tecnécio 99), sendo um método reproduzível e, geralmente, bem tolerado pelos doentes (Klutmann e col., 1999). A sialografia permite visualizar a morfologia da árvore canicular após a administração de um produto de contraste radiopaco no canal excretor da glândula (Almeida, 2007). A tomografia computadorizada está indicada no diagnóstico diferencial de lesões obstrutivas, inflamatórias ou malignas, com eventual recurso a agentes contrastantes (Burke e col., 2011). Finalmente, com a ressonância magnética são obtidas excelentes imagens dos tecidos moles, com boa definição espacial e com a vantagem de não submeter o doente a radiação ionizante (Kato e col., 2011).

Nas investigações laboratoriais incluem-se as análises sanguíneas e as salivares (Porter e col., 2004). Os exames ao sangue devem conter a hematologia (ex. hemograma completo com contagem de plaquetas), a bioquímica (ex. proteinograma, ionograma, fosfatase alcalina, transaminases e outras provas de função hepática e renal) e a imunologia (ex. serologia para alguns vírus, função tiroideia e a pesquisa de anticorpos como o fator reumatóide e os anticorpos antinucleares, os antimitocondriais, os antifosfolípidos, entre outros). Para além da avaliação quantitativa da saliva, poderá ser requisitada também uma análise qualitativa da sua composição, com estudo sialoquímico. No entanto, a concentração dos constituintes orgânicos e inorgânicos salivares apresenta enormes

variações, mesmo em indivíduos saudáveis. De facto, quer os eletrólitos quer as proteínas podem variar consoante o fluxo salivar ou o método de estimulação utilizado para fazer a recolha da saliva (Bardow e col., 2001). Nalgumas situações, sobretudo na suspeita de quadros de sialadenite infecciosa, poderá ser requerido um exame microbiológico da saliva presente na cavidade oral ou da saliva asséptica, cuja colheita deve ser realizada através da cateterização do canal excretor da glândula principal (Almeida, 2007).

Finalmente, os exames citológicos a partir de uma biópsia aspirativa com agulha fina e os exames histológicos dos tecidos obtidos através de biópsia incisional ou excisional, podem ser extremamente úteis no diagnóstico de lesões quísticas ou tumorais, de natureza benigna ou maligna (Napeñas e col., 2009). Especificamente, o exame anatomopatológico realizado após a biópsia das glândulas salivares acessórias do lábio inferior é importante para o diagnóstico de doenças sistémicas como a síndrome de Sjögren, a amiloidose ou a sarcoidose (Daniels, 1984; Varela-Centelles e col., 2014).

I.1.8.5. Tratamento

De um modo genérico, o tratamento do doente xerostómico ou hipossialico depende da etiologia da disfunção das glândulas salivares, bem como do seu carácter transitório ou permanente. A abordagem geral do doente com hipofunção salivar deve ser multidisciplinar e incluir alguns aspetos fundamentais que são transversais à esmagadora maioria dos casos.

Para além da instituição de medidas terapêuticas propriamente ditas, deverão ser tidas em conta outras componentes importantes para o sucesso do tratamento, como a educação dos doentes, o controlo do seu estado geral de saúde e a prevenção e resolução das complicações orais associadas (Guggenheimer e Moore, 2003; Porter e col., 2004; Kleinegger, 2007; Napeñas e col., 2009; Navazesh e Kumar, 2009; Porter e col., 2010; Plemons e col., 2014; Saleh e col., 2015; Villa e col., 2015b; Turner, 2016).

Em termos da educação dos doentes, estes devem receber informação detalhada sobre as causas e potenciais consequências da disfunção salivar. Devem ser aconselhados a evitar situações que possam agravar a hipossialia ou as suas manifestações, designadamente a frequência de ambientes secos, a respiração bucal, a desidratação ou a ingestão de

alimentos ácidos, quentes ou demasiadamente picantes ou muito condimentados. Para além disso, devem adotar comportamentos capazes de atenuar os sintomas, isto é, ingerir bastante água e outros líquidos frios, mascar pastilhas sem açúcar, aplicar hidratantes labiais e usar humidificadores no quarto durante o sono. O álcool, o tabaco e a cafeína podem funcionar como agentes potencialmente irritantes para a mucosa oral, pelo que devem ser evitados pelos doentes hipossialícos (Gorin e Heck, 2004; Napeñas e col., 2009; Plemons e col., 2014).

Um bom estado geral de saúde dos doentes deve ser assegurado, com adequados níveis de hidratação e nutrição, entre outros aspetos. Para além disso, sempre que possível, a causa da perturbação da normal atividade glandular deve ser corrigida ou eliminada, em estreita articulação com outras especialidades médicas como a reumatologia ou a oncologia, dependendo da natureza da patologia envolvida. Por exemplo, no caso da hipossialia induzida por medicamentos, a substituição, interrupção ou alteração da dose ou posologia dos fármacos em questão deve ser equacionada junto do médico prescriptor, selecionando-se moléculas com menor potencial antimuscarínico ou efeito anticolinérgico. A título exemplificativo, no caso do tratamento da depressão, estudos reportam que os inibidores seletivos da recaptção da serotonina estão associados a um menor efeito xerostómico que os antidepressivos tricíclicos. Também para a terapêutica da hipertensão estão disponíveis várias categorias farmacológicas com diferentes influências na secreção salivar, designadamente os alfa2-adrenérgicos agonistas, os beta-adrenérgicos bloqueantes, os diuréticos, os bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Scully, 2003). Por outro lado, o controlo das doenças sistémicas como a diabetes é, igualmente, crucial para a recuperação ou manutenção da capacidade secretória salivar (Glore e col., 2009; Mese e Matsuo, 2007).

Relativamente aos cuidados de saúde oral, os doentes devem realizar visitas regulares ao médico dentista ou higienista oral, idealmente com uma periodicidade trimestral, de modo a permitir a implementação de um programa que vise a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento atempado das complicações orais associadas à hipofunção das glândulas salivares. A aplicação tópica de flúor no consultório e em ambulatório para diminuição do risco de cárie, bem como o tratamento local ou sistémico adequado das candidíases e outras infeções fúngicas oportunistas, revelam-se essenciais para a

manutenção de uma boa saúde dos tecidos da cavidade oral (Redding e col., 1999; Lenander-Lumikari e Loimaranta, 2000; Marinho e col., 2013). Para além disso, os doentes devem ser instruídos no sentido de adotarem uma dieta pobre em hidratos fermentáveis e corretos hábitos de higiene oral, para uma meticulosa remoção da placa bacteriana, devendo, no entanto, evitar o uso de colutórios que incluam o álcool na sua composição (Jensen e col., 2007; Ismail e col., 2013).

No que diz respeito ao tratamento propriamente dito, podemos sistematizá-lo em terapêuticas paliativas ou sintomáticas com recurso a substitutos salivares, terapêuticas farmacológicas através da aplicação de estimulantes tópicos ou sistémicos da secreção salivar e, finalmente, terapêuticas alternativas não farmacológicas (Brennan e col., 2002; Porter e col., 2004; Saleh e col., 2015; Turner, 2016; Gil-Montoya e col., 2016).

As principais terapêuticas são os substitutos e os estimulantes salivares, estes últimos também designados por sialogogos. A decisão para a sua utilização depende da existência de parênquima glandular funcionante, que pode ser aferida através da realização de sialometrias basal e estimulada, mecânica ou gustativamente. A presença de uma apreciável diferença nos resultados dos fluxos basal e estimulado, significa que a aplicação de estímulos salivares promove eficazmente a secreção salivar e permite concluir sobre a existência de alguma reserva funcional das glândulas, aconselhando a administração de sialogogos. Se tal não se verificar, os estimulantes salivares estão contra-indicados, por serem terapêuticamente ineficazes, devendo os doentes ser medicados apenas com substitutos de saliva, também conhecidos por saliva artificial, atualmente disponível e comercializada (Porter e col., 2004; Napeñas e col., 2009; Plemons e col., 2014; Saleh e col., 2015).

As terapêuticas paliativas visam o alívio sintomático das queixas dos doentes, através da aplicação local de substitutos salivares, com propriedades de lubrificação e humidificação das mucosas. Estes substitutos e lubrificantes podem conter substâncias como a carboximetilcelulose, a hidroxietilcelulose, os óleos vegetais, os mucopolissacáridos, os polímeros de glicerato, o óxido de polietileno, o poliglicerilmetacrilato e as mucinas naturais, isoladas ou em combinação. A elevada prevalência de xerostomia na população geral gerou a introdução no mercado de numerosos produtos destinados ao controlo desta condição, sob a forma de pastas dentífricas, géis,

colutórios, pastilhas e sprays. No entanto, apesar das diversas formulações e composições disponíveis, o seu verdadeiro efeito é duvidoso e discutível, não sendo a sua utilidade terapêutica consensual (Hahnel e col., 2009; Furness e col., 2011; Dost e Farah, 2013).

As terapêuticas farmacológicas consistem na administração de sialogogos, substâncias capazes de promover a estimulação da secreção salivar, podendo o seu mecanismo de atuação ser central ou periférico. Os principais agentes farmacológicos centrais ou gerais são a pilocarpina e a cevimelina, agonistas colinérgicos, cujo efeito é parassimpatomimético. Uma vez que não estão isentos de efeitos adversos, o uso destes fármacos apenas está aprovado para o tratamento de sialopénias provocadas pela síndrome de Sjögren primária ou pela radioterapia na área da cabeça e pescoço (Vivino e col., 1999; Petrone e col., 2002).

Já os agentes periféricos ou locais podem ter uma ação química ou mecânica, funcionando como estimulantes gustatórios ou mastigatórios, respetivamente. Os primeiros são, geralmente, ácidos mais ou menos fracos, destacando-se o ácido málico e cítrico. Dado o seu carácter ácido, poderão aumentar o risco de desmineralização e erosão dentária (Turner, 2016). O ato de mastigar estimula a produção de saliva, sobretudo a partir das parótidas, devido ao efeito de alongamento das suas cápsulas que leva à compressão destas glândulas por parte dos músculos masséteres. Deste modo, a mastigação de pastilhas livres de açúcares fermentáveis, contendo, por exemplo, xilitol, pode ser uma opção nos doentes ainda com alguma função glandular residual (Itthagarun e Wei, 1997; van Loveren, 2004; Visvanathan e Nix, col., 2010; Ritter e col., 2013; Bader e col., 2013).

As principais terapêuticas alternativas não farmacológicas descritas na literatura são a eletroestimulação, a acupunctura, a administração de oxigénio hiperbárico e a terapia com laser de baixa intensidade. No entanto, os resultados da avaliação da eficácia da aplicação destas técnicas não são absolutamente conclusivos (Fedele e col., 2008; Braga e col., 2008; Cankar e col., 2011).

Em suma, a escolha das diversas opções terapêuticas deve ser baseada numa cuidadosa avaliação das necessidades e condições de cada doente. As opções de tratamento da xerostomia e da hipossalialia serão revistas mais adiante nesta dissertação, sendo discutidos os principais esquemas terapêuticos farmacológicos, com agentes tópicos e sistémicos, e não farmacológicos ou alternativos (ver secção I.3.).

I.2. ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE ONCOLÓGICO

O cancro é a segunda causa de morte nos países desenvolvidos, logo a seguir às doenças cardiovasculares. A degradação dos ecossistemas, o aumento da esperança média de vida e a adoção de um estilo de vida pouco saudável, têm contribuído para o aumento da incidência desta doença. Segundo os dados divulgados pelo *Global Cancer Observatory* da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), no âmbito do projeto GLOBOCAN 2012, estima-se que surjam em todo o mundo, por ano, mais de 14 milhões novos casos e que morram 8 milhões de doentes por cancro (Ferlay e col., 2012). Os dados de 2018 apontam para um aumento para 18,1 e 9,6 milhões, respetivamente (Bray e col., 2018).

De acordo com o Registo Oncológico Nacional relativo ao ano de 2010, publicado em 2016, foram diagnosticados 46.724 novos casos de cancro em Portugal, a que correspondeu uma taxa de incidência de 441,9/100.000 habitantes (RORENO, 2010). Relativamente a 2009, verificou-se um aumento de 4,5% no número de casos registados. Cerca de 55% dos cancros foram diagnosticados em idades superiores a 65 anos, com o valor mais elevado de incidência entre os 75 e os 79 anos (459,7/100.000 habitantes). Os cancros mais frequentes foram o cancro colorretal, da próstata, da mama e do pulmão, que em conjunto representaram cerca de metade da patologia oncológica no nosso país (51,2% do total dos casos). No sexo masculino, o cancro da próstata foi o mais comum, seguido do colorretal, do pulmão e do estômago. Já nas mulheres, cerca de um terço dos tumores diagnosticados correspondeu ao cancro da mama, seguido do colorretal, da tiróide e do estômago. Quase metade dos casos foram registados na região sul do país (22.337), seguindo-se o norte, centro e, por fim, a região autónoma dos Açores (RORENO, 2010).

I.2.1. Cancro oral e da cabeça e pescoço

Desde a sua primeira publicação em 1976, a *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O), proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), tem sido

internacionalmente reconhecida como a classificação mais consensual para as doenças neoplásicas. A sua terceira edição (ICD-O-3) foi publicada no ano 2000 (Fritz e col., 2000), tendo sido revista em 2011 (ICD-O-3.1) e estando disponível em publicação desde 2013. Este sistema de classificação assenta em dois eixos distintos: a topografia e a morfologia. O eixo morfológico descreve o tipo histológico de cada tumor, sendo atribuído o código \3 aos tumores malignos. Já o eixo topográfico diz respeito à localização anatómica de origem do tumor e usa as mesmas codificações da versão 10 da *International Classification of Diseases* (ICD-10), publicada em 1990. Na área dos tumores da cabeça e pescoço, incluem-se as seguintes localizações: C00 lábio, C01-02 língua, C03-06 boca ou cavidade oral (integrando a gengiva, o pavimento bucal, o palato e o trígono retromolar), C07-08 glândulas salivares, C09 amígdalas, C10 orofaringe - outros, C11 nasofaringe, C12-13 hipofaringe, C14 faringe - outros, C30-31 fossa nasal e ouvido, C32 laringe e, finalmente, C73 tiróide.

Em 2016, um grupo de trabalho promovido pela IARC reuniu em Lyon com o objetivo de elaborar uma nova sistematização da classificação dos tumores da cabeça e pescoço, publicada pela OMS em 2017, constituindo já a quarta edição (El-Naggar e col., 2017). Com base, sobretudo, na localização anatómica dos tumores, estão contempladas 10 categorias diferentes: (1) tumores da cavidade nasal, seios paranasais e base do crânio, (2) tumores da nasofaringe, (3) tumores da hipofaringe, laringe, traqueia e espaço parafaríngeo, (4) tumores do lábio, cavidade oral e língua móvel, (5) tumores da orofaringe, base da língua, amígdalas e adenóides, (6) tumores e lesões do tipo tumoral do pescoço e nódulos linfáticos, (7) tumores das glândulas salivares, (8) tumores odontogénicos e dos ossos maxilofaciais, (9) tumores do ouvido e pavilhão auricular, e (10) tumores paraganglionares.

Contrariamente ao que acontecia na edição anterior, publicada em 2005, em que os cancros da cavidade oral e da orofaringe eram englobados no mesmo capítulo, nesta nova classificação é feita uma separação dos tumores destas duas regiões anatómicas (Barnes e col., 2005). No cancro da orofaringe são agora introduzidos dois novos códigos para o carcinoma pavimentocelular (CPC), de acordo com a associação ao vírus do papiloma humano (VPH): o CPC não queratinizante ou VPH positivo 8085/3 (que envolve, sobretudo, as amígdalas e a base da língua) e o CPC queratinizante ou VPH-negativo 8086/3 (mais frequente no palato mole). Esta distinção assenta no pressuposto de que se

trata de entidades com comportamento biológico diferente. A mucosa da orofaringe, tal como acontece na nasofaringe, é de base linfóide, alvo privilegiado para a infeção viral. Diversos estudos sugerem que os carcinomas associados ao vírus do papiloma humano são menos agressivos e apresentam uma melhor resposta ao tratamento, menor taxa de recidiva e um prognóstico mais favorável. Já o carcinoma pavimentocelular com origem em tecidos do lábio, cavidade oral e língua móvel mantém o código anterior 8070/3 (El-Naggar e col., 2017).

I.2.1.1. Epidemiologia

O carcinoma pavimentocelular (CPC), também designado por carcinoma espinocelular, epidermóide ou de células escamosas, é o tumor maligno mais frequente na cabeça e pescoço, constituindo mais de 90% de todos os casos, originando-se a partir do epitélio da mucosa de revestimento (Cooper e col., 2009; Ferlay e col., 2012). Para além do CPC convencional, existem alguns subtipos deste carcinoma, como o carcinoma verrucoso, o carcinoma basalóide ou o carcinoma papilar, entre vários outros. Os sarcomas, os linfomas, o melanoma e as neoplasias com origem nas glândulas salivares, como o carcinoma mucoepidermóide ou o carcinoma adenóide cístico, representam outras entidades histológicas presentes na cabeça e pescoço (El-Naggar e col., 2017).

A prevalência do cancro da cabeça e pescoço parece estar relacionada com a região geográfica estudada (Gallegos-Hernández, 2006). Dois terços destes tumores ocorrem nos países em desenvolvimento, com elevada incidência no Sudoeste Asiático, particularmente no subcontinente Indiano, seguindo-se os países da América Latina e de África (Shah e Gil, 2009; Ferlay e col., 2012).

O cancro oral e da orofaringe continua a ser uma das principais preocupações em saúde, uma vez que é o mais prevalente na cabeça e pescoço, o sexto cancro mundialmente mais comum, representando cerca de 6% da incidência e 5% da mortalidade de todos os cancros (Parkin e col., 1999; Moore e col., 2000; Parkin, 2001; Parkin e col., 2001; McMahon e Chen, 2003; Parkin e col., 2005; Döbrössy, 2005; Sousa, 2009; Warnakulasuriya, 2009a; Howlader e col., 2011). Nos Estados Unidos da América são

diagnosticados cerca de 30.000 novos casos de cancro oral todos os anos, causando mais de 8.000 mortes anualmente. Cerca de 26% dos doentes não sobrevive no primeiro ano após o diagnóstico e a taxa de sobrevivência global aos 5 anos é de 52% (Edwards e col., 2002).

De um modo geral, o cancro oral é mais frequente na quinta e sexta décadas de vida, embora se tenha registado uma tendência para o aumento da incidência de cancro oral e da orofaringe em jovens adultos na Europa e nos Estados Unidos da América (Warnakulasuriya, 2009a). Apresenta uma predileção pelo sexo masculino, com uma incidência mundial de 5,5/100.000 nos homens e de apenas 2,5/100.000 nas mulheres (Ferlay e col., 2012). Contudo, os rácios homem/mulher têm diminuído de 5:1 em 1960 para menos de 2:1 em 2002 (Parkin e col., 2005). Para além disso, estas proporções encontram-se invertidas na Índia e na Tailândia, onde são reportados rácios homem/mulher de 1:2 e de 1:1,56, respetivamente (Krishna Rao e col., 2013).

O cancro oral pode afetar qualquer zona da mucosa da cavidade oral, sendo mais comum na língua, pavimento bucal e gengiva, localizações que representam mais de metade dos casos (El-Naggar e col., 2017).

De acordo com os dados divulgados em 2012 pelo *Global Cancer Observatory* (GCO), estima-se que em todo o mundo surjam, por ano, cerca de 300.373 casos de cancro do lábio e da cavidade oral (C00-06), 156.877 da laringe (C32), 142.387 da orofaringe (C09-10) e 86.691 da nasofaringe (C11). Globalmente, as taxas de incidência por cada 100.000 habitantes, padronizadas para todas as idades e ambos os sexos, são de 4,0 para o cancro do lábio e da cavidade oral, 2,1 para a laringe, 1,9 para a orofaringe e de 1,2 para a nasofaringe. As maiores incidências destes grupos de tumores ocorreram na Melanésia (29,3 e 17,0 respetivamente no sexo masculino e feminino), seguida da Europa Central e Oriental, e do Sul da Ásia Central. As taxas de prevalência a 5 anos são de 13,5 para o cancro do lábio da cavidade oral, 8,5 para a laringe, 6,0 para a orofaringe e de 4,4 para a nasofaringe (Ferlay e col., 2012; Ferlay e col., 2014; Ferlay e col., 2015; Gupta e col., 2016).

Os rácios incidência/mortalidade do cancro do lábio e da cavidade oral são bastante superiores nos países mais desenvolvidos (7,0/2,3 nos homens e 2,6/0,6 nas mulheres, por cada 100.000 habitantes, por ano), comparativamente aos valores registados nas regiões mais desfavorecidas (5,0/2,8 nos homens e 2,5/1,4 nas mulheres). Similarmente, também os

rácios incidência/mortalidade do cancro da orofaringe mais elevados são registados na Europa Ocidental (7,5/2,5 nos homens e 2,7/0,5 nas mulheres, por cada 100.000 habitantes, por ano). Os piores indicadores relativos ao cancro da laringe estão reportados na região das Caraíbas (7,9/4,0 nos homens e 0,9/0,5 nas mulheres, por cada 100.000 habitantes, por ano). Finalmente, o cancro da nasofaringe afeta sobretudo as zonas da Ásia-Pacífico e do Norte de África (Ferlay e col., 2012; Ferlay e col., 2014; Ferlay e col., 2015; Gupta e col., 2016).

Em suma, em termos mundiais, as taxas de incidência globais padronizadas para a idade dos cancros da cavidade oral e lábio, laringe, orofaringe e nasofaringe são de 14,3 nos homens e de 4,4 nas mulheres, por cada 100.000 habitantes, por ano. Já as taxas de mortalidade para os mesmos tumores são de 7,9 nos homens e de 2,2 nas mulheres, por cada 100.000 habitantes, por ano (Ferlay e col., 2012; Ferlay e col., 2014; Ferlay e col., 2015; Gupta e col., 2016).

Em 2010, foram diagnosticados em Portugal 1.602 casos de cancro da cavidade oral e faringe, 1.244 em homens e apenas 358 em mulheres (RORENO, 2010). A taxa de incidência total foi de 15,2/100.000 (24,6/100.000 no sexo masculino e 6,5/100.000 no sexo feminino). A língua é a localização preferencial de neoplasias malignas na cavidade oral. Comparando os registos oncológicos de 2001 e de 2010, especificamente para os tumores correspondentes às topografias do cancro oral (C00 lábio, C01-02 língua e C03-06 boca/cavidade oral), verificamos um aumento do número de casos registados na última década, de 700 para 856, correspondendo a uma subida da taxa de incidência total de 6,9 para 8,1 por cada 100.000 habitantes (RORENO, 2001; Bento, 2009; RORENO, 2010).

Anualmente, morrem cerca de 300 portugueses por cancro da cavidade oral, sendo a taxa de mortalidade na região autónoma da Madeira duas vezes superior à registada no resto do país. Em 2001, a razão entre óbitos por cancro oral e da faringe e os novos casos foi de 51% no sexo masculino e de 38% no sexo feminino. A sobrevivência absoluta e relativa aos cinco anos dos doentes diagnosticados com tumores malignos entre 2000 e 2006 foi de 36,4% e 41,3%, respetivamente, em ambos os sexos. A taxa de mortalidade do cancro oral em Portugal aumentou cerca de 24% de 1988 a 1998, passando de 7,7 para 9,6/100.000 habitantes. O cancro oral representa 4% da mortalidade devida a cancro nos homens e 1% nas mulheres. As diferenças na incidência e mortalidade refletem os

diferentes hábitos tabágicos e etílicos encontrados nos dois sexos (RORENO, 2001; Pinheiro, 2002; Bento, 2009; Sousa, 2009).

I.2.1.2. Etiopatogenia e fatores de risco

A cancerigénese é um processo complexo que requer um amplo conhecimento da biologia celular e da genética molecular, com a compreensão dos mecanismos que interferem com o crescimento e proliferação celular, designadamente a mutação ou desregulação de proto-oncogenes, a ação de genes supressores de tumores, a capacidade de evasão à apoptose, a inibição da sinalização inibitória do crescimento e a aquisição de sinalização proliferativa autónoma, a ação da telomerase e o fenómeno de imortalização celular, o potencial replicativo ilimitado, a angiogénese e a linfagiogénese e, finalmente, a progressão tumoral decorrente da capacidade de invasão e metastização (Hahn e col., 1999; Hanahan e Weinber, 2000; Sousa, 2009).

De um modo geral, o processo de cancerização divide-se em quatro fases: a iniciação, a promoção, a transformação maligna e a progressão. A iniciação resulta da interação de agentes carcinogénicos com o ácido desoxirribonucleico (ADN) das células da mucosa normal, causando alterações irreversíveis. Estes agentes podem ser químicos (como os produtos do tabaco ou do álcool), físicos (como a radiação ultravioleta), ou biológicos (como alguns vírus). A promoção corresponde à divisão das células iniciadas portadoras de lesões no ADN que envolvem genes responsáveis pela proliferação celular, originando a perda do controlo fisiológico do ciclo celular e de múltiplas atividades biológicas, sucedendo a transformação maligna. A progressão é a última fase e diz respeito à aquisição da capacidade de invasão e metastização por parte das células tumorais (Lippman e Hong, 2001; Barnes e col., 2005; Sousa, 2009; Leemans e col., 2011; Santos e Teixeira, 2011; El-Naggar e col., 2017).

A grande variabilidade na incidência e mortalidade do cancro da cabeça e pescoço a nível mundial, deve-se ao diferente grau de exposição aos fatores de risco ambientais e comportamentais a que as populações estão sujeitas (Gupta e col., 2016). Vários fatores extrínsecos e intrínsecos contribuem para o desenvolvimento de cancro da cabeça e

pescoço, incluindo a idade e o género, o consumo de tabaco e álcool, as infeções virais, a susceptibilidade genética, a nutrição, a radiação ultravioleta, o estado de saúde oral, a exposição ocupacional e fatores socioeconómicos (Kumar e col., 2016).

A maioria dos casos de cancro oral e da orofaringe é diagnosticada em indivíduos com mais de 65 anos de idade, sendo os homens duas a quatro vezes mais afetados que as mulheres (Silverman, 2011). Com o avançar da idade, existe uma maior tendência para uma exposição prolongada dos tecidos orais aos potenciais agentes carcinogénicos, para além do envelhecimento das células poder torná-las mais susceptíveis a danos de ADN (McDowell, 2006).

Os agentes etiopatogénicos mais frequentemente relacionados com o cancro oral são o tabaco e o álcool. Estes são responsáveis por cerca de 75% dos cancros das vias aérea e digestiva superiores (Castellsague e col., 2004; Pelucchi e col., 2006; Ansary-Moghaddam e col., 2009; Santos e Teixeira, 2011).

Foram já identificados mais de cinquenta potenciais carcinogénicos no tabaco, como os benzopirenos, os aldeídos voláteis e as nitrosaminas, tornando o tabagismo no mais importante fator de risco (McDowell, 2006; Polesel e col., 2008). Estes agentes podem alterar diversos mecanismos celulares através de mutações genéticas, disrupção do ciclo celular e perturbação da resposta imunitária, aumentando o risco de desenvolvimento de cancro oral cinco a sete vezes nos fumadores (Brennan, 1995). O risco está dependente da dose de tabaco consumido e diminui depois da sua cessação (Warnakulasuriya e col., 2010). Observa-se um aumento das taxas de mortalidade no género feminino na maioria dos países europeus, o que pode refletir, em grande medida, o consumo de tabaco (Santos e Teixeira, 2011).

O acetaldeído, um metabolito do álcool, interfere com a síntese e reparação do ADN (Brooks e Theruvathu, 2005). Para além disso, o álcool atua, por si só, como solvente da mucosa oral, expondo os tecidos a outros agentes carcinogénicos (Bagnardi e col., 2015). A presença simultânea de hábitos tabágicos e alcoólicos tem um efeito sinérgico negativo, resultando num risco aumentado, comparativamente ao uso isolado de um destes produtos (Castellsague e col., 2004; Pelucchi e col., 2006; Ansary-Moghaddam e col., 2009).

O vírus do papiloma humano (VPH), sobretudo os subtipos 16 e 18 (genótipos de elevado risco), está associado a 30 a 40% das lesões com displasia epitelial ou

potencialmente malignas (Kreimer e col., 2005). É, atualmente, considerado um fator etiológico para o cancro da orofaringe, estimando-se que cerca de 25% destes tumores sejam VPH positivos. No entanto, a sua identificação apenas acontece numa minoria dos casos de cancro oral, em cerca de 3% dos tumores (Lingen e col., 2013; Sgaramella e col., 2015; Gillison e col., 2015). A presença deste vírus pode justificar um invulgar aumento de casos de cancro, sobretudo da orofaringe, em adultos jovens e em mulheres sem claros fatores de risco (Schantz e Yu, 2002). Os comportamentos sexuais de risco podem facilitar a infeção pelo vírus do papiloma humano.

Embora a evidência seja limitada, a susceptibilidade a todos estes fatores pode ser genética, sendo também influenciada por variações culturais no estilo de vida, com repercussões, por exemplo, nos hábitos alimentares, com a inclusão de produtos ricos em compostos nitrosos e nitrosaminas voláteis. O efeito nocivo destes agentes pode ainda ser mais potente em indivíduos com fraca ingestão de frutas frescas e legumes, originando deficiências em antioxidantes e em macro e micronutrientes capazes de eliminar radicais livres, como as vitaminas A, C e E, que apresentam um efeito protetor contra o cancro oral (Boeing e col., 2006; Bravi e col., 2013; Maasland e col., 2015).

A radiação ultravioleta resultante da exposição solar frequente, constitui o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do cancro do lábio, especialmente do inferior, independentemente das diferenças raciais (Antoniades e col., 1995; Maruccia e col., 2012).

O trauma crónico da mucosa oral resultante, por exemplo, da presença de dentes fraturados ou restaurações inapropriadas com zonas cortantes, bem como em portadores de próteses removíveis mal adaptadas, pode estar associado ao aparecimento de uma lesão tumoral (Piemonte e col., 2010). Por outro lado, os fracos hábitos de higiene oral, com o consequente aumento da carga bacteriana e fúngica na boca, podem estar associados ao cancro oral, embora ainda não esteja provado o seu carácter de fator de risco independente (Rosenquist e col., 2005; Warnakulasuriya, 2009b; Divaris e col., 2010; Gupta e Johnson, 2014).

Alguns estudos mostram ainda que a exposição ocupacional ao pó da madeira, amianto, ácidos e solventes, sobretudo em indústrias têxteis e do calçado, está associada a

um risco aumentado de desenvolvimento de cancro da cabeça e pescoço (Conway e col., 2008; Jayaprakash e col., 2008; Schmeisser e col., 2010; Richiardi e col., 2012).

I.2.1.3. Apresentação clínica, diagnóstico, estadiamento e prognóstico

Os tumores da cavidade oral podem ser, muitas vezes, detetados clinicamente através de inspeção visual e palpação. No entanto, o diagnóstico definitivo é histológico, devendo, para tal, ser realizada uma biópsia, seguida de exame anatomopatológico (Sousa, 2009).

O estudo clínico de cada caso, com vista a um estadiamento correto, inclui a pesquisa de adenopatias cervicais que, a existirem, poderão significar uma progressão tumoral regional, para além dos limites anatómicos do tumor (Sousa, 2009).

Os principais meios complementares de diagnóstico na área da cabeça e pescoço são a ortopantomografia, a ecografia, a telerradiografia do tórax, a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética nuclear (RMN), aos quais se podem associar a cintigrafia óssea e a tomografia com emissão de positrões (PET), segundo critério clínico e, geralmente, com a finalidade de avaliar uma eventual doença metastática à distância (Sousa, 2009).

Uma vez que, pelo menos 10 a 15% dos doentes com cancro da cavidade oral podem ter um segundo tumor primário no trato aerodigestivo superior, pulmão ou esófago, devem, nalguns casos, ser realizados exames endoscópicos, como a esofagoscopia, broncoscopia e laringo-faringoscopia (Barnes e col., 2005; Sousa, 2009; Santos e Teixeira, 2011; El-Naggar e col., 2017).

Os pequenos tumores são, geralmente, assintomáticos, mas nas fases mais avançadas da doença podem estar associados a vários sinais e sintomas, como a dor ou o desconforto, o edema ou as tumefações, a hemorragia, a disfagia ou odinofagia, a anquiloglossia, a mobilidade dentária, entre outros. A apresentação clínica é muito diversa, podendo ter um carácter endofítico, exofítico ou infiltrativo, incluindo-se ainda lesões brancas, vermelhas, mistas, nodulares ou ulcerativas (Bagan e col., 2010; Santos e Teixeira, 2011). Erosões ou ulcerações que não cicatrizem e cujos bordos se apresentem endurecidos, são sugestivas de malignidade, sendo encontradas em cerca de metade dos carcinomas pavimentocelulares

(Allon e col., 2013). A percentagem de tumores com origem em lesões potencialmente malignas da cavidade oral, como a leucoplasia ou a eritroplasia, permanece desconhecida (Warnakulasuriya e col., 2007). O cancro do lábio apresenta tipicamente uma zona erosiva, eventualmente coberta por crosta, muitas vezes precedida por lesões de queilite actínica (Barnes e col., 2005; El-Naggar e col., 2017).

Infelizmente, lesões tumorais iniciais podem mimetizar outras lesões comuns na cavidade oral, dificultando a sua perceção por parte dos doentes e dos clínicos, o que contribui para um atraso no diagnóstico (Gómez e col., 2010). O diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas ou de neoplasias malignas em estádios iniciais é fundamental, pois permite um tratamento cirúrgico mais conservador (Santos e Teixeira, 2011).

O sistema TNM (tumor, nódulo e metástase à distância) foi proposto em 1943 por Pierre Denoix para a sistematização e estadiamento de tumores malignos, tendo sido adotado em 1950 pela *Union for International Cancer Control* (UICC), que publicou em 1958 as primeiras recomendações para o cancro da mama e da laringe (Denoix, 1944; WHO, 1952).

O estadiamento é efetuado através de 3 parâmetros específicos: a extensão do tumor primário na sua maior dimensão (T), o número, o tamanho e a localização de gânglios linfáticos regionais com envolvimento por implantação metastática (N), e a existência ou não de metástases à distância (M). O tumor primário pode ser estadiado como: Tx - tumor primário que não pode ser avaliado, T0 - não há evidência de tumor, Tis - carcinoma in situ, T1 - tumor até 2 cm, T2 - tumor com 2 a 4 cm, T3 - tumor com mais de 4 cm, T4a - doença localmente avançada e T4b - doença localmente avançada com extensa invasão de órgãos ou estruturas periféricas ao tumor. Quanto aos gânglios linfáticos regionais, podemos ter: Nx - gânglios que não podem ser avaliados, N0 - ausência de gânglios clinicamente detetáveis, N1 - gânglio único isolateral menor que 3 cm, N2a - gânglio único isolateral com 3 a 6 cm, N2b - gânglios múltiplos isolaterais, menores que 6 cm, N2c - gânglios contralaterais ou bilaterais, menores que 6 cm e N3 - gânglio, ainda que único, maior que 6 cm. Finalmente, em relação às metástases à distância, podemos considerar: Mx - metástases que não podem ser avaliadas, M0 - ausência de metástases à distância e M1 - presença de metástases à distância (Sobin e col., 2009; Edge e col., 2010; Edge e Compton, 2010).

Com base nesta avaliação, essencialmente anatómico-clínica, as neoplasias são classificadas em 5 estádios: 0, I, II, III ou IV. O estágio 0 corresponde a TisN0M0, o estágio I a T1N0M0, o estágio II a T2N0M0 e o estágio III inclui T3N0M0, T1N1M0, T2N1M0 e T3N1M0. O estágio IV subdivide-se em IV A, B e C, integrando as restantes combinações de estadiamentos para T4, N2 ou M1 (Sobin e col., 2009; Edge e col., 2010; Edge e Compton, 2010).

A UICC publicou em 2017 a oitava edição da classificação TNM, que introduz algumas alterações significativas em relação à edição anterior de 2009. Desde logo, é feita uma clara separação entre o cancro oral e o da orofaringe, tendo sido introduzida, em relação a este último, uma entidade diferente relativa aos carcinomas positivos para o vírus do papiloma humano, designadamente com expressão imunohistoquímica da proteína p16 (O'Sullivan e col., 2016). Relativamente ao cancro do lábio e da cavidade oral, tendo-se percebido nos últimos anos que tumores mais pequenos mas com crescimento endofítico eram mais agressivos que tumores mais amplos com crescimento exofítico, foi incorporada a medida da profundidade de invasão do tumor no sistema de estadiamento. Assim sendo, em relação ao tumor primário (T), para além da sua maior dimensão, deve ser avaliado se a invasão em profundidade é menor que 5 mm, entre 5 e 10 mm ou superior a 10 mm. Em relação aos gânglios regionais (N), para além das regras anteriores, deve ser tida em conta a presença ou não de metastização com extensão extraganglionar (Brierley e col., 2017; Amin e col., 2017).

A classificação clínica (pré-tratamento), também designada por cTMN, associa as informações em relação à dimensão do tumor e eventuais adenopatias, recolhidas através do exame objetivo ou de técnicas de diagnóstico de imagem ou endoscópicas. Já a classificação patológica (pós-cirúrgica) ou pTMN, tem por base os dados obtidos a partir do exame anatomopatológico da peça operatória. O conhecimento do grau de diferenciação histopatológica é útil em termos de prognóstico e decisão terapêutica, podendo ser classificado em: Gx - grau histológico que não pode ser avaliado, G1 - bem diferenciado, G2 - moderadamente diferenciado, G3 - pouco diferenciado e G4 - indiferenciado (Sobin e col., 2009; Edge e col., 2010; Edge e Compton, 2010; Santos e Teixeira, 2011; Brierley e col., 2017).

O carcinoma pavimentocelular da mucosa oral é agressivo, com capacidade de invasão local e metastização precoce dos gânglios linfáticos regionais. Os mais importantes fatores de prognóstico são o tamanho do tumor, o tamanho e o número de gânglios cervicais metastáticos e a presença de metástases à distância. As características histológicas associadas a um pior prognóstico da doença incluem o padrão de invasão tumoral não coesiva, a invasão perineural e linfovascular, a invasão óssea e uma espessura superior a 4 mm. A extensão extracapsular das metástases ganglionares cervicais, a presença de dois ou mais nódulos e o envolvimento dos níveis ganglionares do pescoço IV e V, estão correlacionados com os pior evolução clínica (Woolgar, 2006; Ebrahimi e col., 2011; Woolgar e Triantafyllou, 2011; Li e col., 2013; Almangush e col., 2015).

De acordo com a nona e última edição do *Manual of Clinical Oncology* publicado pela UICC em 2015, os principais fatores de prognóstico para o cancro da cavidade oral são a categoria T, a categoria N, a extensão metastática extracapsular e as margens de ressecção cirúrgica do tumor, para além dos fatores relacionados com o hospedeiro, como o estado geral de saúde e o consumo dependente de tabaco, noz de areca ou álcool. Já em relação ao cancro da orofaringe, os fatores mais relevantes para o prognóstico da doença são a infeção pelo vírus do papiloma humano (incluindo a expressão de p16), a categoria T e a categoria N, bem como o hábito de fumar (especialmente durante a radioterapia) e a presença de comorbilidades associadas (O'Sullivan e col., 2015).

Apesar dos significativos avanços clínicos em termos de diagnóstico e tratamento, o cancro da cabeça e pescoço continua a representar um importante problema de saúde pública a nível mundial, sendo responsável por uma enorme taxa de mortalidade (cerca de 48% de mortes em relação aos novos casos) e por uma sobrevivência de apenas 50% ao fim de 5 anos, com poucas melhorias verificadas nas últimas três décadas (Parkin, 2001; Parkin e col., 2001; Warnakulasuriya, 2009a; Gupta e col., 2016). Infelizmente, vários estudos mostram que muitos doentes são diagnosticados numa fase avançada da doença (estádios III ou IV), cujo prognóstico é desfavorável, com sobrevivências aos 5 anos inferiores a 30% (Vermorken e Specenier, 2010; Brockstein, 2011).

Também em Portugal, o cancro oral é, em regra, diagnosticado tardiamente. De acordo com os registos oncológicos, o diagnóstico foi realizado quando a doença maligna se encontrava num estágio avançado (doença não ressecável ou metastizada) em 76,9% dos

casos da língua, em 61,4% dos casos situados noutras regiões da boca e em 47,8% das neoplasias malignas das glândulas salivares (RORENO, 2001; Santos e Teixeira, 2011).

Várias iniciativas públicas de saúde que apostam na deteção atempada da doença têm sido benéficas, mas persiste a necessidade de um diagnóstico e tratamento precoces de forma a aumentar a qualidade de vida dos doentes, reduzindo a morbilidade e as complicações dos tratamentos oncológicos (Barnes e col., 2005; Santos e Teixeira, 2011; El-Naggar e col., 2017).

I.2.1.4. Modalidades terapêuticas

O tratamento dos tumores da cabeça e pescoço é baseado em três modalidades principais: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Todas estas opções terapêuticas podem ser administradas isoladamente ou de forma complementar, devendo ter, idealmente, um objetivo curativo, mas sendo, por vezes, apenas paliativo (Barnes e col., 2005; Santos e Teixeira, 2011; El-Naggar e col., 2017).

De um modo geral, a seleção do tratamento mais adequado depende do estadiamento da doença, bem como de outros fatores a considerar, designadamente o tipo histológico do tumor, a sua localização, ressecabilidade cirúrgica e, ainda, o estado geral do doente e a presença de comorbilidades clinicamente importantes (Sousa, 2009; Santos e Teixeira, 2011).

Nos estádios iniciais (I e II), as armas terapêuticas mais utilizadas são a cirurgia e/ou a radioterapia. Já nos estádios avançados (III e IV), com tumores de grandes dimensões ou com a doença metastizada regionalmente ou à distância, todas as modalidades terapêuticas anteriormente referidas podem ser utilizadas, isoladamente ou em associação (Barnes e col., 2005; Sousa, 2009; Santos e Teixeira, 2011; El-Naggar e col., 2017).

A cirurgia constitui a principal modalidade de tratamento dos carcinomas da cavidade oral, por ser a mais eficaz no controlo local da doença e na obtenção da cura, pelo que, sempre que possível, o tumor deve ser removido cirurgicamente. No entanto, na presença de tumores não ressecáveis, doença com disseminação metastática para outros órgãos ou em doentes cuja história médica contra-indique a realização de uma cirurgia, devem ser

selecionadas outras opções terapêuticas (Bessell e col., 2011; Santos e Teixeira, 2011; Bulsara e col., 2018).

O tratamento cirúrgico do tumor primário pode estar associado a um esvaziamento ganglionar cervical quando há suspeita clínica, presença de gânglios linfáticos metastizados ou quando os tumores têm espessura superior a 3 mm. Cerca de 40% dos doentes com carcinoma pavimentocelular da cavidade oral apresentam metastização regional aquando do diagnóstico. Se forem detetados gânglios suspeitos no lado oposto ao tumor, o esvaziamento bilateral deve ser considerado. De acordo com os níveis e características dos gânglios a remover, os esvaziamentos cervicais podem ser mais ou menos conservadores, classificando-se em radicais clássicos, modificados ou seletivos (Sousa, 2009; Santos e Teixeira, 2011).

O objetivo da radioterapia é alcançar o controlo tumoral através do uso de radiações ionizantes, com o dano mínimo dos tecidos adjacentes ao tumor (Chua e col., 2007). Nos tumores da cabeça e pescoço, este tratamento poderá estar indicado nos estádios iniciais, em que os resultados obtidos são sobreponíveis aos do tratamento cirúrgico. Pode ainda estar indicado como tratamento adjuvante da cirurgia (Sousa, 2009). Quando a cirurgia está contra-indicada, a radioterapia é usada como tratamento definitivo ou curativo, combinada ou não com quimioterapia. Pode ainda ser utilizada como opção paliativa (Chua e col., 2007).

O planeamento da radioterapia e a escolha da técnica a utilizar depende do objetivo do tratamento, bem como da extensão local e regional da doença. Na radioterapia externa (ou telerradioterapia) é utilizada uma fonte de energia localizada externamente ao doente, geralmente um acelerador linear. As técnicas principais são a radioterapia convencional (ou 2D), a radioterapia conformacional (ou 3D) e ainda a radioterapia de intensidade modulada (RTIM). Já na radioterapia intersticial (ou braquiterapia), a fonte de radiação é colocada na espessura do tumor (Glenny e col., 2010; Santos e Teixeira, 2011). A radioterapia é administrada em doses fracionadas, diárias, durante cerca de cinco semanas, de forma a obter níveis de toxicidade aceitáveis (Glenny e col., 2010).

A quimioterapia para tratamento do cancro da cabeça e pescoço está indicada nos tumores não ressecáveis ou na presença de doença avançada. Pode ainda ser utilizada como adjuvante do tratamento primário cirúrgico, em associação com a radioterapia, nos casos

em que a ressecção não foi completa ou perante a existência de fatores adversos, nomeadamente a extensão extraganglionar das metástases cervicais ou as invasões linfovasculares identificadas no exame anatomopatológico pós-operatório (Pignon e col., 2000; Sousa, 2009; Santos e Teixeira, 2011).

A imunoterapia é uma forma inovadora de tratamento do cancro, que utiliza a ativação de determinadas células do sistema imunitário do doente para combater o tumor. A terapia de alvo molecular assume-se como um novo paradigma nos tratamentos oncológicos. O cetuximab (Erbix[®]) é um anticorpo IgG monoclonal quimérico produzido a partir de uma linhagem de células de mamíferos, por tecnologia com ADN recombinante, que compete na ligação ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico ou *epidermal growth factor receptor* (EGFR), prevenindo a sua ativação por ligantes endógenos. Tem sido utilizado no tratamento das recidivas do cancro da cabeça e pescoço, tanto como primeira linha (associado a derivados da platina), como em alternativa nos casos de falência do tratamento inicial (Dequanter e col., 2010). Para além disso, o uso de cetuximab em combinação com a radioterapia, permitiu um melhor controlo loco-regional da doença e um aumento da sobrevivência, quando comparado com a administração isolada de radioterapia, no tratamento de doença avançada (Bonner e col., 2009). Apesar de não estar claro qual o melhor protocolo terapêutico neste contexto, a quimiorradioterapia deve ser escolhida em doentes com bom estado de saúde geral, enquanto que a associação de radioterapia com o cetuximab deve ser opção para doentes mais debilitados e portadores de importantes comorbilidades (Santos e Teixeira, 2011).

Os dados epidemiológicos disponíveis relativamente ao cancro oral, incluem, indistintamente, os tumores da cavidade oral e da orofaringe, neoplasias com características clínicas e etiológicas díspares, diagnosticadas habitualmente em estádios diferentes e cuja abordagem terapêutica é também distinta (Adelstein e col., 2009). No passado, os doentes com cancro da cabeça e pescoço eram recrutados para os ensaios clínicos como se de uma única entidade se tratasse. Contudo, os doentes com cancro da cavidade oral apresentam, geralmente, tumores mais pequenos, sendo, por isso, tratados com cirurgia e/ou radioterapia. Já no cancro da orofaringe, o diagnóstico é feito numa fase mais avançada da doença, obrigando a um tratamento primário com radioterapia e/ou quimioterapia. Atualmente, é claramente reconhecido que o cancro orofaríngeo está fortemente associado

à infecção pelo vírus do papiloma humano, identificado em 40 a 60% dos casos, sobretudo em indivíduos mais jovens do sexo masculino, não fumadores (Hammarstedt e col., 2006; D'Souza e col., 2007; Sturgis e Cinciripini, 2007). Apesar do dramático aumento do número de doentes com carcinomas da orofaringe VPH positivos, é interessante registar que, neste grupo, têm aumentado significativamente as taxas de sobrevivência global e livre de doença (Licitra e col., 2006; Fakhry e col., 2008; Attner e col., 2010).

As opiniões sobre a opção de tratamento isolada ou em combinação mais adequada, bem como a melhor sequência de aplicação das diversas modalidades em terapêuticas combinadas, variam enormemente. Por isso, na última década foram publicadas várias revisões sistemáticas do grupo editorial dedicado à saúde oral da *Conchrane Collaboration*, que avaliam a evidência científica que suporta a utilização das principais opções de tratamento para o cancro oral e orofaríngeo: a cirurgia (Oliver e col., 2007; Bessel e col., 2011), a radioterapia (Glenny e col., 2010), a quimioterapia (Furness e col., 2010; Furness e col., 2011) e, finalmente, a imunoterapia e a terapia de alvo molecular (Chan e col., 2015).

Em relação à cirurgia, os autores concluíram que existe alguma evidência de que a quimiorradioterapia concomitante adjuvante à cirurgia é mais efetiva que a radioterapia isolada pós-cirurgia no tratamento dos doentes diagnosticados em estádios mais avançados. Contudo, são necessários mais estudos que avaliem em separado os casos de cancro oral e da orofaringe, bem como, especificamente, diferentes estadiamentos da doença (Oliver e col., 2007).

Relativamente à radioterapia, os autores concluíram que alterações nos esquemas de fracionamento da dose estão associadas a uma melhoria do controlo loco-regional e da sobrevida global em doentes com cancro da cavidade oral e orofaringe. No entanto, métodos mais eficazes para a aferição de efeitos adversos são necessários para permitir uma rigorosa avaliação do desempenho clínico dos vários regimes terapêuticos com recurso a radiações ionizantes (Glenny e col., 2010). Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à aplicação da radioterapia serão explorados adiante nesta dissertação (ver secção I.2.3.1.).

No que diz respeito à quimioterapia, ficou demonstrado que a quimioterapia de indução pode aumentar a sobrevida de 8 para 20% e que a quimiorradioterapia concomitante adjuvante pode prolongar a sobrevida até 16%. Em doentes com tumores irresssecáveis, a quimiorradioterapia concomitante ou alternada pode prolongar a sobrevida

de 10 para 22%. Há, contudo, evidência insuficiente sobre o agente ou esquema quimioterápico mais efetivo e a toxicidade adicional associada à quimioterapia administrada em doentes submetidos a cirurgia e/ou radioterapia não pode ser quantificada com os estudos disponíveis (Furness e col., 2010; Furness e col., 2011).

Finalmente, a revisão sistemática que avalia a aplicação da imunoterapia e da terapia de alvo molecular no tratamento do cancro oral e orofaríngeo, permitiu concluir que existe alguma evidência de que a adição à terapia padrão convencional do *epidermal growth factor receptor monoclonal antibody* (EGFR mAb), pode aumentar o controlo loco-regional e sobrevida global, mas está também associada a um aumento da toxicidade cutânea para alguns anticorpos monoclonais (como o cetuximab). Existe insuficiente evidência que permita determinar se a utilização de *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs) altera algum dos resultados estudados. Por fim, os autores encontraram evidência de muito baixa qualidade, extraída de um pequeno ensaio clínico, de que a administração de *recombinant interleukin* (rIL-2) em doentes tratados cirurgicamente pode aumentar a sobrevida global, por comparação com a cirurgia isolada (Chan e col., 2015).

I.2.2 Efeitos adversos do tratamento oncológico

O diagnóstico precoce e os avanços no tratamento do cancro têm permitido um importante aumento da sobrevivência e da melhoria da qualidade de vida dos doentes oncológicos. As principais estratégias terapêuticas incluem a ressecção cirúrgica do tumor, a quimioterapia e a radioterapia, cujo objetivo é curar o doente. No entanto, os efeitos secundários destas terapias podem limitar a eficácia do tratamento e têm um marcado impacto negativo na qualidade de vida dos doentes (Brennan e col., 2010a).

Nos últimos anos, registou-se uma maior aceitação clínica dos tratamentos com recurso a radioterapia fracionada e quimioterapia. Os agentes quimioterápicos possuem uma ação sinérgica quando combinados com a administração de radiação. Como resultado desta evidência, tem-se verificado alguma tendência para o uso de abordagens não

cirúrgicas, particularmente em tumores faríngeos e laríngeos (Bentzen e col., 2007, Pignon e col., 2007). Quando a intensidade da quimiorradioterapia é elevada, a probabilidade de ocorrência de toxicidade aumenta, traduzindo-se num maior número de doentes com complicações do tratamento (Trotti, 2000; Kawashima, 2004; Langendijk, 2007). Deste modo, estas modalidades terapêuticas podem produzir importantes sequelas físicas, psíquicas ou sociais (McMahon e Chen, 2003).

Um evento adverso pode ser definido como uma qualquer alteração desfavorável e não intencional, manifestada através de um sinal, sintoma ou doença, temporalmente associada a um tratamento ou procedimento médico. O *National Cancer Institute* (NCI), integrado no *National Institutes of Health* (NIH), tem sucessivamente proposto uma escala para a descrição dos diversos eventos adversos, designada por *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). A versão 4.0 foi publicada em 2009, tendo sido revista em 2010 como versão 4.03 e prevê uma classificação da severidade em 5 categorias: grau 1 - assintomático ou com sintomas ligeiros, sem indicação para intervenção; grau 2 - sintomas moderados, com indicação para intervenção mínima, local ou não invasiva; grau 3 - sintomas severos, medicamente significantes e limitantes das atividades de vida diárias, com indicação para hospitalização; grau 4 - consequências que colocam em risco a vida do doente, requerendo intervenção urgente; e grau 5 - morte atribuída a eventos adversos (*U. S. Department of Health and Human Services*, 2009 e 2010).

Os efeitos adversos podem ter uma manifestação imediata, precoce ou tardia, podendo surgir durante o tratamento oncológico ou apenas após a sua conclusão. Relativamente à sua duração podem ter um carácter transitório ou permanente, quando os danos nos tecidos são irreversíveis. Quanto à localização, as sequelas podem ser locais, regionais ou sistémicas (Brennan e col., 2010a; Brennan e col., 2010b).

I.2.2.1. Toxicidade local e regional

A radiação e os agentes quimioterápicos induzem significativas alterações celulares nos tecidos orais, com consequente perda de função (Marx, 1983; Myers e Marx, 1990). As reações agudas, resultantes da toxicidade direta, resolvem-se gradualmente, pouco tempo

depois de terminado o tratamento, enquanto que as crônicas se podem estender por longos períodos, causando morbidade no doente (Fischer e Epstein, 2008). Geralmente, as complicações da quimioterapia têm curta duração, manifestando-se por poucas semanas. No entanto, após a cessação da terapia com radiação, as complicações orais tendem a ser mais severas, com alterações permanentes dos tecidos (Turner e cols., 2013).

A cavidade oral é um local comum para alterações patológicas relacionadas com as terapêuticas oncológicas. Estima-se que 30 a 35% dos doentes que realizam estes tratamentos desenvolvam complicações orais, o que representa cerca de 400 mil casos anualmente nos Estados Unidos da América (*U. S. Department of Health and Human Services*, 2000).

Em 1989, o *National Institutes of Health* (NIH) promoveu um consenso sobre o diagnóstico, prevenção e tratamento das complicações orais associadas às diversas modalidades terapêuticas do cancro, cujas conclusões foram publicadas um ano mais tarde (*NIH Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies*, 1990). No entanto, estas recomendações clínicas, para além de não estarem devidamente baseadas em evidência científica, assentavam, essencialmente, nas opções de tratamento, desvalorizando as estratégias preventivas.

Posteriormente, o grupo de estudo da saúde oral da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e da *International Society of Oral Oncology* (ISOO) produziram normas de orientação clínica sobre as complicações orais mais comuns. Em 2004 realizaram-se duas reuniões de consenso sobre a mucosite, a primeira dedicada à patogénese, epidemiologia e consequências para os doentes, e a segunda subordinada aos temas da prevenção e tratamento (Sonis e col., 2004; Rubenstein e col., 2004). Mais tarde, foram publicadas nove revisões sistemáticas dedicadas às restantes complicações orais, designadamente osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos, infeções odontogénicas ou periodontais, disgeusia, infeções orais fúngicas, osteorradiationecrose, trismo, dor, infeções orais virais e xerostomia. Estes trabalhos procuraram cumprir três objetivos fundamentais: determinar a prevalência das várias complicações para os tecidos orais; identificar o efeito na qualidade de vida dos doentes e o seu impacto económico; e avaliar a evidência científica que suporta as diversas estratégias de tratamento, bem como elaborar

recomendações clínicas para a abordagem preventiva e terapêutica de cada complicação oral (Brennan e col., 2010a; Brennan e col., 2010b).

Um grupo multidisciplinar composto por 37 profissionais de várias especialidades reuniu-se em 2013, em Milão, para debater a toxicidade oral resultante da radioterapia e da quimioterapia em doentes com cancro da cabeça e pescoço. As conclusões destas reuniões de consenso foram publicadas em dois artigos, a parte 1 sobre as patologias dentárias e a osteorradionecrose e a parte 2 sobre a xerostomia e o trismo (Buglione e col., 2016a; Buglione e col., 2016b).

Em resumo, as principais sequelas resultantes da toxicidade local e regional dos tratamentos oncológicos descritas na literatura incluem a mucosite, a disfagia e outras alterações da deglutição, a disgeusia e outras alterações da gustação, as infeções fúngicas, virais e bacterianas, a patologia dentária (sobretudo as cáries radiculares) e periodontal, a osteonecrose dos maxilares secundária a radiação ou a medicamentos, o trismo e outras alterações musculoesqueléticas, a dor orofacial e, finalmente, a hipossialia e a xerostomia (Vissink e col., 2003a; Mosel e col., 2011; Watters e col., 2011; Deboni e col., 2012; Turner e col., 2013; Murphy e Deng, 2015; Bressan e col., 2016; Sroussi e col., 2017). Tendo em conta a sua importância fundamental para este trabalho, a hipossialia e a xerostomia secundárias à radioterapia da cabeça e pescoço serão, adiante, amplamente discutidas (ver secção I.2.3.).

Diversos trabalhos têm procurado avaliar a prevalência, a severidade e o impacto das complicações do tratamento oncológico. Em 2001, um estudo analisou os efeitos orais da radioterapia em doentes com cancro da cabeça e pescoço, bem como o seu impacto na qualidade de vida. A xerostomia foi a queixa mais frequente, presente em 95% dos casos, tendo sido reportada como moderada ou severa por 70% dos doentes. As alterações do sentido do gosto e da fonação foram também comuns, encontradas em 90% e 65% dos indivíduos estudados, respetivamente. As cáries dentárias aumentaram em 45% dos casos e 56% dos doentes sentiram dificuldades associadas ao uso de próteses removíveis. A qualidade de vida relacionada com a saúde oral não voltou para os níveis de pré-tratamento, seis meses depois de terminada a irradiação (Epstein e col., 2001).

Em 2006, um ensaio clínico de fase III envolvendo 400 doentes avaliou os efeitos adversos dos esquemas terapêuticos com radioterapia exclusiva, comparativamente com a

associação de radioterapia e quimioterapia, através da administração de cetuximab, não tendo sido identificadas diferenças significativas entre os dois grupos (Bonner e col., 2006). A mucosite foi o evento mais prevalente, ocorrendo em 94% e 93% dos casos, seguida da xerostomia, presente em 72% e 71% dos doentes, respetivamente em cada grupo estudado. As alterações gustativas, a faringite, a disfonia e a candidíase oral, foram registadas em cerca de um quarto ou um terço da amostra estudada.

Já em 2012, um estudo da Universidade Federal de São Paulo avaliou os efeitos a longo prazo em doentes com cancro da cabeça e pescoço submetidos a tratamento não cirúrgico, com recurso a radioterapia, complementada ou não com quimioterapia (Deboni e col., 2012). Considerando os efeitos tardios, os autores concluíram que a hipofunção das glândulas salivares foi o evento mais significativo e com maior morbilidade associada, com graus 2 ou 3 da escala de toxicidade. Para além disso, a xerostomia foi considerada a complicação mais debilitante depois do tratamento oncológico. Os dados mostraram ainda o papel da redução do fluxo salivar na severidade de outras alterações da mucosa oral.

Uma revisão sistemática publicada em 2016 que incluiu 25 estudos, procurou determinar o efeito de algumas complicações do tratamento oncológico, designadamente a disfagia, a disgeusia, a mucosite oral e a xerostomia, no estado nutricional, na ingestão de alimentos e na perda de peso, em doentes com cancro da cabeça e pescoço (Bressan e col., 2016). O sintoma mais estudado foi a disfagia, existindo dados limitados sobre a disgeusia, mucosite e xerostomia. Ainda assim, estes efeitos agudos e tardios da radioterapia e quimioterapia podem ter um impacto negativo na capacidade de alimentação dos doentes, provocando deficiências na sua nutrição e hidratação. Por isso, estes doentes devem ser alvo de métodos de suporte nutricional, entéricos ou parentéricos (Rabinovitch, 2006; Ganzer e col., 2015).

Interpretar a larga variação encontrada na literatura no que diz respeito à aferição dos resultados de cada complicação oral, pode revelar-se um importante desafio. A ausência de definições claras, bem como a existência de diferentes instrumentos de medição da sua gravidade, dificultam a determinação exata da prevalência das diversas complicações dos tratamentos oncológicos nas estruturas orais e anexas. A comparação entre questionários do tipo *Likert* com escalas visuais analógicas não é possível. Uma uniformização de critérios

permitiria comparar as respostas das várias medidas terapêuticas obtidas em estudos distintos (Brennan e col., 2010a).

I.2.2.2. Toxicidade sistêmica

As principais alterações sistêmicas que ocorrem em doentes sujeitos a tratamentos para o cancro da cabeça e pescoço que incluem radioterapia ou quimioterapia são a fadiga, a dor, os défices neurocognitivos, a desregulação da temperatura e a sudorese, as complicações gastrointestinais como as náuseas, a desidratação e a anorexia, as perturbações metabólicas e a perda de apetite com consequente dificuldade de manutenção de peso, as desordens do sono e as alterações de humor como a ansiedade e a depressão (Aktas e col., 2010; Murphy e Deng, 2015). Estes efeitos sistêmicos tardios, cuja etiologia permanece pouco esclarecida, têm um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, bem como no seu estado funcional (Dodd e col., 2001; Dodd e col., 2010).

A maior parte dos estudos que avaliam as complicações dos tratamentos oncológicos, baseia-se na utilização de um questionário proposto pela Universidade do Texas, o *M. D. Anderson Symptom Inventory* (MDASI), em 2000. Este instrumento é constituído por 19 perguntas, 13 sobre os mais significativos sintomas apresentados e 6 que avaliam o impacto destes nas atividades diárias dos doentes, cujas respostas são dadas numa escala de 0 a 10 (Cleeland e col., 2000). Em 2013, um estudo com 270 doentes tratados com radioterapia, revelou que cerca de 33% dos participantes desenvolveram complicações sistêmicas significativas e que os sintomas mais frequentemente categorizados como moderados ou severos foram a fadiga, as perturbações do sono e a dor (Gunn e col., 2013). No ano seguinte, foi publicado um estudo com 149 doentes submetidos a radioterapia ou quimiorradioterapia, cujos resultados mostraram que a fadiga, a sonolência e a perda de apetite foram os principais efeitos secundários reportados (Rosenthal e col., 2014). Finalmente, em 2015, foram estudados 748 doentes com cancro da cabeça e pescoço, tendo as principais morbilidades encontradas sido, uma vez mais, a dor, a fadiga, os distúrbios do sono e os estados de angústia e ansiedade (Hanna e col., 2015).

A fadiga é, provavelmente, a complicação sistémica mais comumente encontrada em doentes sujeitos a tratamentos oncológicos, podendo persistir durante vários meses ou anos após a sua conclusão (Hofman e col., 2007; Gunn e col., 2011). A maioria dos doentes é forçada a introduzir grandes alterações nas suas rotinas quotidianas, decorrentes do aumento da dificuldade em realizar as suas atividades de vida diárias de forma autónoma, o que resulta na necessidade de um maior apoio por parte dos cuidadores (Mallinson e col., 2006). Por outro lado, a fadiga tem um profundo resultado emocional para os doentes, podendo causar isolamento social, perda de motivação e esgotamento mental, para além do impacto negativo na sua produtividade e absentismo laboral, com óbvias consequências económicas (Curt e col., 2000).

O tratamento da fadiga resultante dos tratamentos oncológicos permanece um desafio, dado o seu carácter subjetivo, responsável pelas discrepâncias entre os níveis de fadiga reportados pelos doentes e efetivamente registados pelos clínicos. Um estudo mostra que apesar de 50 a 70% dos doentes ou dos seus cuidadores informarem o oncologista da presença de fadiga, apenas 27% recebe tratamento para este sintoma (Vogelzang e col., 1997). Intervenções não farmacológicas como a terapia ocupacional, a alteração das tarefas diárias para conservação de energia e a melhoria das condições de descanso e de sono, podem ajudar os doentes no alívio das queixas de fadiga (Berger e col., 2005; Mitchell, 2010; Oldervoll e col., 2011). Nalguns casos mais severos, o uso de agentes psicoestimulantes deve ser considerado (Jean-Pierre e col., 2010; Minton e col., 2011). Finalmente, deve ser avaliada a presença de outras alterações clínicas que podem agravar o estado de fadiga, designadamente a depressão ou o hipotireoidismo, cujo tratamento resultará numa melhoria da condição do doente (Sinard e col., 2000; Morrow e col., 2003; Roscoe e col., 2005).

Os tratamentos oncológicos têm também importantes implicações no estado de nutrição dos doentes, como resultado da perda de apetite ou devido às dificuldades na ingestão de alimentos. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2017, incluiu 12 estudos que avaliaram o impacto dos tratamentos na nutrição dos doentes, tendo concluído que a disfagia, a disgeugia, a mucosite oral e a xerostomia afetam negativamente a capacidade de alimentação, bem como a qualidade de vida dos doentes (Bressan e col., 2017).

I.2.3. Hipossialia e xerostomia secundárias à radioterapia da cabeça e pescoço

A hipofunção salivar pode ser induzida por diversas terapias oncológicas, incluindo a radioterapia (RT da cabeça e pescoço, irradiação corporal total em doentes transplantados ou o uso de iodo radioativo no cancro da tiróide), a quimioterapia, o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas e o trauma cirúrgico dos tecidos das glândulas salivares (Jensen e col., 2010a). No que respeita ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço, é consensualmente aceite que a hipossialia e a xerostomia constituem importantes morbilidades durante ou após a conclusão da radioterapia externa (Vissink e col., 2003a). As glândulas salivares estão localizadas superficialmente à maioria dos tumores da cabeça e pescoço, pelo que, para um efetivo tratamento tumoral, a radiação ionizante tem, necessariamente, que atravessar os tecidos glandulares (Sreebny, 2000). Pelo contrário, parece não haver uma forte evidência na literatura de que a quimioterapia possa induzir alterações nos tecidos glandulares que comprometam, substancialmente, a sua capacidade de produção de saliva (Jensen e col., 2003; Jensen e col., 2010a).

Em 1989, um consenso produzido pelo *National Institutes of Health* (NIH) apontou estratégias de futuro para a abordagem de doentes hipossiálicos ou xerostómicos pós-radioterapia, direcionadas no sentido de desenvolver: (1) critérios de avaliação e classificação das complicações orais da terapia oncológica que sejam precisos, quantificáveis e reprodutíveis; (2) agentes radioprotetores e quimiotoprotetores; (3) estimulantes da secreção salivar e substitutos de saliva, bem como criar mecanismos de avaliação da sua efetividade na prevenção das complicações da xerostomia; e (4) estratégias mais efetivas no aumento da adesão dos doentes aos regimes terapêuticos (*NIH Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies*, 1990).

Posteriormente, a secção dedicada à hipofunção das glândulas salivares do grupo de estudo da saúde oral, constituído por membros da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e da *International Society of Oral Oncology* (ISOO), publicou duas revisões sistemáticas que procuram avaliar a forma como este consenso foi implementado na comunidade médica e que metas foram alcançadas a partir dos resultados da investigação científica (Jensen e col., 2010a; Jensen e col., 2010b).

I.2.3.1. Fisiopatologia

O principal desafio do tratamento do cancro da cabeça e pescoço com radioterapia é procurar a maior probabilidade de alcançar o controlo tumoral ou a cura da doença, provocando a menor morbilidade e toxicidade nos tecidos normais adjacentes ao tumor (Vissink e col., 2003a; Vissink e col., 2004; Chambers e col., 2007c; Thariat e col., 2010; Vissink e col., 2010).

Nos últimos 50 anos, as terapias com radiação evoluíram das técnicas bidimensionais (RT 2D convencional) para as tridimensionais (RT 3D conformacional), com feixes de fótons ou combinados também com eletrões, encontrando-se, atualmente, a radioterapia 2D em desuso na maioria dos centros de tratamento oncológico. Na radioterapia 3D ou conformacional, o planeamento baseia-se na reconstrução tridimensional das imagens obtidas por tomografia axial computadorizada (TAC), permitindo a definição da dose de tratamento a que o alvo tumoral deve ser sujeito, bem como a determinação da dose máxima que os órgãos circundantes podem tolerar para reduzir os efeitos secundários (Thariat e col., 2010; Santos e Teixeira, 2011).

As novas tecnologias aplicadas neste campo têm permitido melhorar as técnicas de radioterapia externa tradicionais (2D e 3D), possibilitando o desenvolvimento de sofisticadas técnicas de irradiação, com particular destaque para a radioterapia de intensidade modulada (RTIM), bem como para as suas duas técnicas alternativas ou sucedâneas: a arquiterapia, onde se inclui a *volumetric modulated arc therapy* (VMAT), e a radioterapia guiada por imagem (RTGI) ou tomoterapia, cujo tratamento é feito com um aparelho que integra, para além do sistema de radiações, um sistema de imagem por tomografia computadorizada. Nota ainda para as técnicas de radioterapia estereotáctica (como a CyberKnife® que usa raios-x ou a GammaKnife® que usa raios- γ) e para as terapias com feixes de partículas de prótons ou iões de carbono (Thariat e col., 2010; Santos e Teixeira, 2011).

Os equipamentos à base de cobalto 60, um radioisótopo usado como fonte de radiação gama, têm sido abandonados desde 1990 devido a razões de proteção radiológica e dosimétrica, sendo substituídos por aparelhos com aceleradores lineares para produção de radiação x. Estes novos equipamentos permitem produzir fótons de elevada energia, úteis

no tratamento de tumores mais profundos, sendo os mais superficiais, preferencialmente, tratados com recurso a eletrões (Thariat e col., 2010).

A emissão de radiação gera nos tecidos uma sequência de reações físicas, químicas e biológicas, com produção de radicais livres que provocam lesões nas cadeias de ADN das células. Estes danos podem ser letais, levando à morte celular, quando não permitem a reparação do ADN atingido. O processo de morte das células pode acontecer por apoptose (morte celular programada) ou, mais frequentemente, após várias mitoses (morte por divisão mitótica). Por este motivo, o efeito da radiação pode não se traduzir de imediato na redução do volume do tumor, dependendo do índice de proliferação celular (Santos e Teixeira, 2011).

Os tecidos com elevado ou rápido *turnover* celular são mais susceptíveis aos efeitos da radiação. Apesar das glândulas salivares apresentarem um baixo *turnover*, não são órgãos radorresistentes como seria expectável (Vissink e col., 2001). Os órgãos de risco são constituídos por tecidos mais sensíveis à radiação e estão associados clinicamente a maior toxicidade. Os ácinos salivares são vulneráveis à radiação ionizante. A ação da radioterapia sobre o parênquima glandular conduz a um processo inflamatório, vulgarmente conhecido por radiossialadenite ou sialadenite radiógena, que pode conduzir à atrofia, fibrose e necrose das glândulas salivares (Vissink e col., 2003a; Vissink e col., 2004; Chambers e col., 2007c; Pinna e col., 2015). As glândulas submandibulares são menos radiosensíveis que as parótidas (Burlage e col., 2001).

A magnitude da redução do função salivar está relacionada, fundamentalmente, com a dose de radiação aplicada e com a quantidade de tecido glandular incluído nos campos de irradiação (Liu e col., 1990). Habitualmente, os protocolos para tratamento do carcinomas da cabeça e pescoço com radioterapia envolvem doses totais de 50 a 70 Gy, de acordo com esquemas de fracionamento de 1,8 a 2 Gy por dia, cinco dias por semana, durante um período de cinco a sete semanas (Epstein e col., 2001; Ang e Garden, 2002; Shiboski e col., 2007). Doses acima de 52 Gy são suficientes para causar uma disfunção salivar permanente (Porter e col., 2004). Uma semana após a administração de 25 a 30 Gy da dose fracionada padrão, regista-se uma diminuição de 50 a 60% do fluxo salivar, atingindo-se o mínimo fluxo basal duas ou três semanas depois (Wescott e col., 1978). Em relação à parótida, nos casos em que a dose excede os 20 a 40 Gy, verifica-se uma significativa redução da

secreção salivar estimulada, cuja recuperação é muito rara, podendo os doentes sujeitos a doses inferiores ter alguma melhoria nos primeiros dois anos (Eisbruch e col., 1999; Eisbruch e col., 2001). A secreção salivar a partir de tecido glandular poupado pela irradiação (dose total inferior a 26 Gy para as parótidas e menor que 39 Gy para as submandibulares), pode potencialmente ser recuperada ao longo do tempo, até dois anos após a radioterapia (Jensen e col., 2010a; Vissink e col., 2010).

A lesão irreversível do parênquima glandular resulta numa rápida e previsível alteração na composição e volume da saliva produzida. Estudos mostram que o débito salivar sofre uma redução de 50 a 60% logo na primeira semana de tratamento, havendo um declínio para 20% dos valores iniciais ao fim de sete semanas (Franzen e col., 1992). Após 5 semanas de radioterapia, os fluxos basal e estimulado reduzem cerca de 95% e raramente recuperam. Geralmente, ao longo de 12 meses, ocorre uma hipertrofia compensatória das glândulas não irradiadas, reduzindo progressivamente a sensação de boca seca (Shiboski e col., 2004; Porter e col., 2004).

Para além das mudanças quantitativas da secreção salivar, verifica-se também uma alteração da qualidade da saliva produzida após a exposição a radiação ionizante. A radioterapia induz modificações nos níveis de eletrólitos, com um aumento da concentração do sódio, do cloreto, do cálcio e do magnésio, mantendo-se apenas o potássio praticamente inalterado (Ben-Aryeh e col., 1975). Nos doentes irradiados reduz-se também a sua capacidade de tampão salivar devido à redução da concentração de iões bicarbonato, sobretudo na saliva proveniente da parótida (Dreizen e col., 1976; Marks e col., 1981). A saliva torna-se mais viscosa e o seu pH baixa de 7.0 para 5.0, com lentas recuperações para a neutralidade na placa bacteriana depois do consumo de açúcares (Ben-Aryeh e col., 1985; Abelson e Mandel, 1981; Lingström e Birkhed, 1993). Surgem ainda alterações em vários fatores imunológicos. O aumento da concentração de imunoglobulina A e de lisozima não é suficiente para compensar a redução resultante do menor fluxo salivar produzido, originando um importante défice destas imunoproteínas (Izutsu e col., 1981; Makkonen e col., 1986; Valdez e col., 1993; Almstahl e Wikström, 1998). Todas estas alterações salivares vão originar mudanças na microflora oral, com um aumento de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, *Candida albicans* e *Staphylococcus*, acompanhado de um

decréscimo de *Streptococcus sanguis*, *Neisseria* e *Fusobacterium* (Brown, 1974; Keene e col., 1981).

Como conclusão, podemos afirmar que a hipofunção das glândulas salivares induzida por radiação deve ser considerada uma condição multifactorial. Por um lado, os danos na cavidade oral estão fortemente relacionados com a dose total de radiação, o esquema de fracionamento da dose, o volume de tecido irradiado e o tipo de radiação ionizante. Mas, por outro, pode ser difícil distinguir as alterações causadas pela radioterapia, daquelas que decorrem da própria doença maligna, da toxicidade de outras modalidades de tratamento aplicadas e de eventuais doenças sistémicas concomitantes (Maciejewski e col., 1991; Scully e Epstein, 1996).

I.2.3.2. Prevalência e severidade

Ao longo dos últimos anos, diversos esquemas de classificação da severidade das alterações das glândulas salivares têm sido propostos. Desde os anos 80 da século passado que membros do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) têm trabalhado no desenvolvimento de uma escala designada por *Late Radiation Morbidity Scoring Schema - Common Toxicity Criteria* (CTC), que avalia os efeitos tardios, isto é, a toxicidade ocorrida mais de 90 dias depois de concluída a radioterapia (Cox e col., 1995). A versão 2 desta classificação apresenta 4 graus de severidade e inclui alterações de diferentes tecidos ou órgãos, como o osso, a articulação temporomandibular ou a mucosa oral. Relativamente às complicações associadas às glândulas salivares, dependendo do grau de xerostomia ou hipossilia e da capacidade de resposta à estimulação glandular, podemos registar: (0) sem alterações; (1) ligeira secura da boca, com boa resposta à estimulação salivar; (2) moderada secura da boca, com fraca resposta à estimulação salivar; (3) severa ou completa secura da boca, sem resposta à estimulação salivar; e (4) fibrose dos tecidos glandulares (*Cancer Therapy Evaluation Program - RTOG/EORTC*, 1999).

Na secção das desordens gastrointestinais da escala designada por *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), publicada em 2010 pelo *National*

Cancer Institute (NCI), encontramos a xerostomia e a hipossialia que podem ser registradas em três graus diferentes: (1) sintomática (por exemplo com secura da boca ou saliva espessa), sem alterações significativas da dieta e com fluxo salivar basal superior a 0,2 ml/min; (2) moderadamente sintomática, com alterações alimentares e com fluxo salivar basal entre 0,1 e 0,2 ml/min; e (3) incapacidade para adequada alimentação por via oral e fluxo salivar basal inferior a 0,1 ml/min (*U. S. Department of Health and Human Services*, 2010).

Tendo em conta que a xerostomia e a hipossialia constituem, em rigor, duas condições verdadeiramente diferentes, Eisbruch e colaboradores propuseram um sistema de avaliação com duas componentes distintas: avaliação de sintomas e sinais. Uma primeira parte subjetiva que avalia a xerostomia percebida pelo doente, de acordo com o impacto negativo nas suas atividades diárias, e uma outra que mede objetivamente o grau de hipossialia pelo clínico, através da realização de uma sialometria não estimulada ou em repouso (Eisbruch e col., 2003a).

Em 2010 foi publicada uma revisão sistemática que procurou avaliar a prevalência e severidade da disfunção das glândulas salivares induzida pelos tratamentos oncológicos, que incluiu 255 estudos, 93% dos quais realizados em adultos e os restantes em população pediátrica (Jensen e col., 2010a). Os resultados foram analisados de acordo com cada esquema terapêutico: (1) radioterapia; (2) tratamento com iodo radioativo; (3) transplantação de células estaminais hematopoiéticas com condicionamento através de irradiação corporal total ou por quimioterapia; (4) quimioterapia; e (5) imunoterapia. Os autores concluíram que a radioterapia da cabeça e pescoço é a principal causa de alterações salivares em doentes oncológicos e que a hipossialia e xerostomia dependem da dose cumulativa da radiação administrada aos tecidos glandulares. Os outros regimes terapêuticos podem também induzir hipofunção salivar mas com uma menor severidade. No caso da quimioterapia e da imunoterapia, estes efeitos adversos são temporários e reversíveis.

Relativamente aos estudos sobre os efeitos da radioterapia, os resultados mostraram uma prevalência da xerostomia de 93% durante o tratamento, com valores mais baixos após a conclusão da exposição à radiação, variando entre 73,6 e 85,3%, um mês ou dois anos pós-tratamento, respetivamente. Foi feita ainda uma divisão entre três regimes diferentes de

terapia com radiação: radioterapia convencional, radioterapia conformacional 3D e radioterapia de intensidade modulada (RTIM). Dois anos após a conclusão do tratamento, a prevalência de xerostomia foi de 90,9%, 69,4% e 68,1%, respetivamente para cada tipo de tratamento (Jensen e col., 2010a).

Em relação à severidade da xerostomia, o grau 2 foi o mais prevalente durante o tratamento e nos primeiros seis meses após a sua conclusão (43,6%), tendo sido substituído pelo grau 1 depois de cumpridos um a dois anos desde a última irradiação (41,7%). Os graus 3 e 4 foram os menos encontrados, quer durante o tratamento, quer depois do seu termo, 11,5/0% e 15,6/1,7%, respetivamente (Jensen e col., 2010a).

No que diz respeito aos fluxos salivares, verificou-se uma drástica redução durante o período da radioterapia, acentuada ainda nos primeiros três meses após a sua conclusão e seguida de um ligeiro aumento nos meses subsequentes. De salientar que os fluxos salivares estimulados foram sempre consideravelmente superiores ao não estimulados, provando a existência de alguma reserva glandular funcional, potencialmente a explorar com estimulantes da secreção salivar em doentes irradiados da cabeça e pescoço (Jensen e col., 2010a).

I.2.3.3. Impacto na qualidade de vida dos doentes

Desde o consenso promovido pelo *National Institutes of Health* (NIH) em 1989, tem havido um aumento da preocupação da comunidade médica e científica com o impacto das complicações orais dos tratamentos para o cancro na qualidade de vida dos doentes (*NIH Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies*, 1990). Quando aplicada ao contexto oncológico, a qualidade de vida pode ser definida como a satisfação do doente com a avaliação do seu nível funcional atual, em comparação com o que é percebido como possível ou ideal (Cella e Cherin, 1988). Deste modo, fica claro que as expectativas dos doentes e a capacidade para lidarem com as mudanças no seu estado de saúde, têm um papel importante. Uma discussão mais alargada dos conceitos de qualidade de vida e de qualidade de vida relacionada com a saúde oral, bem como dos principais instrumentos para a sua aferição, será realizada adiante neste trabalho (ver secção I.4.2.).

As neoplasias malignas da cabeça e pescoço, pela sua própria localização anatômica, podem acarretar alterações significativas em funções vitais relacionadas com a alimentação, comunicação e interação social, podendo gerar repercussões psicológicas importantes, tanto para os doentes afetados, como para os seus familiares, levando a algum grau de disfunção na sua vida diária (Hassan e Weymuller, 1993; Vartanian e col., 2007). Neste cenário, a avaliação da qualidade de vida dos doentes oncológicos pode ajudar a uma melhor compreensão do real impacto da doença e do seu tratamento na vida dos indivíduos (Hassan e Weymuller, 1993; Vartanian e col., 2004). Por outro lado, os recentes avanços nos campos da radioterapia, novos esquemas quimioterápicos e técnicas cirúrgicas e de reconstrução, propiciam diversas modalidades terapêuticas para alguns tumores da cabeça e pescoço, com resultados oncológicos similares, mas com complicações e sequelas funcionais diferentes (Morton e Izzard, 2003; Gilbert e Forastiere, 2004). Assim sendo, as informações obtidas com os estudos de qualidade de vida, podem auxiliar os médicos e os pacientes na decisão terapêutica (Maguire e Selby, 1989; Moinpour e col., 1989; Ferlito e col., 2003).

Uma revisão estruturada dos 572 artigos publicados entre 2006 e 2013 relacionados com a qualidade de vida em doentes oncológicos, revelou que a maioria se refere a casos de tumores da cabeça e pescoço, num total de 345 estudos. As principais funções específicas e resultados estudados foram a ansiedade, a dor, a fonética, a deglutição, o trismo e a xerostomia (Rogers e col., 2016).

Em 2014, uma revisão sistemática incluiu 53 estudos que avaliaram a qualidade de vida de doentes com cancro da cabeça e pescoço tratados com radioterapia, associada ou não a quimioterapia adjuvante (Klein e col., 2014). Ficou demonstrado um declínio da qualidade de vida dos doentes depois do tratamento, com uma recuperação um ano depois para níveis semelhantes aos iniciais em vários domínios. Estas melhorias podem estar, em parte, relacionadas com uma adaptação ou mudança da resposta dos doentes. Os autores concluíram ainda que a radioterapia de intensidade modulada pode melhorar a qualidade de vida dos doentes, quando comparada com a radioterapia conformacional 3D. Existe também uma tendência para piores resultados em termos de qualidade de vida nos casos tratados com quimiorradioterapia, comparativamente à radioterapia isolada.

Outra revisão sistemática publicada em 2017, com meta-análise de dados extraídos de 1366 doentes de 25 estudos em 12 países diferentes, avaliou a qualidade de vida de doentes que sobreviveram ao cancro da orofaringe (Michaelsen e col., 2017). Pelo menos durante um ano após o tratamento oncológico, a qualidade de vida ficou comprometida por vários problemas clinicamente importantes, marcadamente centrados na xerostomia e na disfagia.

Vários estudos têm demonstrado o impacto negativo da xerostomia e da hipossialia, independentemente das suas etiologias, na qualidade de vida de doentes jovens adultos ou idosos (Thomson e col., 2006a; Matear e col., 2006). A xerostomia está fortemente correlacionada com o estado de saúde oral e geral dos doentes, com evidentes implicações na capacidade de realização das suas atividades diárias, para além da clara influência psicossocial, com diminuição da autoestima e confiança, podendo conduzir ao isolamento social (Gerdin e col., 2005; Thomson e col., 2006a; Thomson e col., 2006b; Ikebe e col., 2007). Nos casos de xerostomia severa existe um risco 2,3 a 4,9 maior dos doentes experienciarem negativamente este efeito na sua qualidade de vida (Matear e col., 2006).

Apesar da qualidade de vida dos doentes ser negativamente influenciada pela existência de disfunção salivar, ela pode ser agravada pela presença de outras complicações orais do tratamento oncológico, como as sequelas cirúrgicas, a mucosite, as infeções, a disgeusia, a disfagia, o trismo e a destruição cariiosa dos dentes (Vissink e col., 2003a).

Diversos autores têm estudado o efeito da xerostomia e da hipossialia secundárias à radioterapia da cabeça e pescoço na qualidade de vida dos doentes. Em 2008, Dirix e colaboradores avaliaram o grau de xerostomia em 75 doentes com cancro da cabeça e pescoço, mais de 6 meses depois de terem sido submetidos a radioterapia, e determinaram o seu impacto na qualidade de vida. A maioria dos participantes revelou alterações salivares (93%), dos quais 65% foram diagnosticados com xerostomia moderada ou severa (graus 2 ou 3). O impacto emocional da secura da boca foi significativo, causando preocupação (64%), tensão (61%) e sentimentos depressivos (44%). Para além disso, os doentes reportaram problemas na comunicação interpessoal (60%) e alimentação (54%), tendo sido obrigados a introduzir restrições na sua dieta (65%). Os autores concluíram que a qualidade de vida foi influenciada pelo estadiamento do tumor, dose de radiação recebida e uso concomitante de quimioterapia, mas mostrou-se independente do intervalo de tempo desde a conclusão do tratamento com radioterapia (Dirix e col., 2008).

Uma revisão sistemática publicada em 2010 por membros da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e da *International Society of Oral Oncology* (ISOO), avaliou o impacto da hipossialia e da xerostomia na qualidade de vida dos doentes, tendo concluído que diferenças na localização do tumor, estadiamento da doença e regime de tratamento, produzem diferentes severidades nas alterações da função glandular salivar, bem como no impacto na qualidade de vida dos doentes (Jensen e col., 2010a).

Os mesmos autores fizeram ainda uma análise de acordo com os diferentes regimes de terapia com radiação. Dez estudos correlacionaram a xerostomia com a qualidade de vida em doentes tratados com radioterapia convencional (Jensen e col., 2010a). A redução dos fluxos salivares basais e estimulados foi associada a uma pior pontuação nas escalas de avaliação global de qualidade de vida, particularmente nos domínios das funções físicas, emocionais e sociais, do aparecimento de complicações como a disfonia, a dispneia e a perda de apetite e, finalmente, da realização de atividades básicas como falar, dormir, comer e engolir, com a necessidade de suporte nutricional (Langius e col., 1993; Allal e col., 2000; Wijers e col., 2002; Roh e col., 2005; Al-Nawas e col., 2006; Dirix e col., 2008). O impacto da xerostomia nos aspetos gerais da qualidade de vida foram mais pronunciados em mulheres e em indivíduos mais jovens (Jellema e col., 2007). Estes efeitos negativos foram sentidos com menor intensidade em doentes com cancro da laringe e hipofaringe, comparativamente aos casos de tumores da nasofaringe, orofaringe ou cavidade oral (Marunick e col., 1991; List e col., 1997; Huguenin e col., 1999; de Graeff e col., 2000; Allal e col., 2000; Bjordal e col., 2001; Morris e col., 2002; Mowry e col., 2006; Bhalavat e col., 2007; Boscolo-Rizzo e col., 2008). Numa elevada percentagem de doentes com diagnóstico de cancro da base da língua (89%), constatou-se que, mesmo passados 5 anos desde a radioterapia, a xerostomia causou angústia moderada a severa (Harrison e col., 1997). No entanto, num coorte heterogéneo de doentes com cancro da cabeça e pescoço avaliado um ano após a conclusão dos tratamentos com quimiorradioterapia, apesar da xerostomia ter sido relatada como um problema significativo em três quartos dos casos, esta parece ter tido apenas um ligeiro impacto na qualidade de vida (List e col., 1997).

Quatro estudos incluídos nesta revisão sistemática, analisaram a qualidade de vida relacionada com a xerostomia durante ou após os tratamentos com radioterapia

conformacional 3D (Jensen e col., 2010a). Os doentes reportaram pior qualidade de vida depois de completada a radioterapia, mas com melhorias ao fim de um mês (Henson e col., 2001). Seis meses depois do tratamento, a xerostomia afetou significativamente a qualidade de vida dos doentes, sobretudo nos casos mais severos que revelaram um impacto moderado na fadiga e função emocional e um impacto extremo no aspeto social e global (Langendijk e col., 2008). No entanto, as respostas aos questionários de avaliação de qualidade de vida foram marcadamente melhores um ano depois da radioterapia, por comparação com o momento da conclusão do tratamento, mas francamente piores em relação à apreciação prévia à terapia com radiação (Hensen e col., 2001; Malouf e col., 2003; Ng e col., 2005). Outros autores relataram um efeito da xerostomia relativamente baixo nos primeiros 18 meses depois da radioterapia e um aumento do impacto negativo na qualidade de vida até aos 24 meses (Langendijk e col., 2008). Finalmente, os indivíduos com maiores fluxos salivares basais e estimulados provenientes das parótidas no primeiro ano após o tratamento, registaram melhores pontuações nas avaliações da qualidade de vida (Henson e col., 2001).

Finalmente, em onze estudos foi avaliado especificamente o impacto da xerostomia induzida pela radioterapia de intensidade modulada na qualidade de vida dos doentes com cancro da cabeça e pescoço (Jensen e col., 2010a). Os resultados sugerem que a diminuição da xerostomia resultante da preservação das glândulas parotídeas durante a irradiação, pode melhorar alguns domínios envolvidos na qualidade de vida dos doentes, comparativamente com as técnicas de radioterapia convencional ou conformacional 3D (Chao e col., 2001; Blanco e col., 2005; Jabbari e col., 2005; Pacholke e col., 2005; Ng e col., 2005; Pow e col., 2006; Daly e col., 2007; van Rij e col., 2008). Os potenciais benefícios do uso de RTIM na qualidade de vida relacionada com a xerostomia são mais pronunciados 6 meses após a conclusão do tratamento (Eisbruch e col., 2001; Lin e col., 2003; Ng e col., 2005; Jabbari e col., 2005; Pacholke e col., 2005; Daly e col., 2007). Por fim, maiores fluxos salivares em repouso e estimulados foram relacionados com a função emocional e a capacidade de realização de atividades básicas como falar, mastigar, engolir e dormir (Chao e col., 2001; Blanco e col., 2005; Pow e col., 2006).

I.2.3.4. Prevenção

Tendo em conta o carácter predominantemente irreversível dos efeitos da radiação ionizante nos tecidos das glândulas salivares, diversas estratégias têm sido adotadas no sentido de prevenir a destruição do parênquima glandular durante os tratamentos com radioterapia externa da cabeça e pescoço (Vissink e col., 2003b; Jensen e col., 2010b).

Presentemente, existe evidência científica de que a hipossialia e a xerostomia induzidas pelas terapêuticas oncológicas podem ser prevenidas ou, pelo menos, de certa forma, minimizadas, dependendo do tipo de terapias utilizadas para o tratamento do cancro da cabeça e pescoço. As principais medidas preventivas para a redução dos efeitos nocivos associados à radioterapia são: (1) a irradiação optimizada do alvo tumoral, como a radioterapia de intensidade modulada; (2) a utilização de radioprotectores durante o tratamento, como a amifostina; e (3) o recurso a técnicas cirúrgicas prévias à irradiação, como a transferência da glândula submandibular (Chambers e col., 2007c; Shiboski e col., 2007; Vissink e col., 2010; Jensen e col., 2010b; Pinna e col., 2015).

A radioterapia de intensidade modulada (RTIM) permite uma administração mais precisa da dose de radiação e da distribuição ao tumor, possibilitando proteger os tecidos circundantes. A preservação das glândulas parotídeas pode ser alcançada através desta técnica de radioterapia. Um grupo de investigadores da *Royal Marsden Hospitals NHS Foundation Trust* e do *Kings College London*, descreveu as alterações na composição orgânica e inorgânica da saliva proveniente da parótida, no fluxo salivar e na severidade da xerostomia, em doentes com cancro da cabeça e pescoço tratados com recurso a radioterapia de intensidade modulada. Aos 3 a 6 meses depois da RTIM, os fluxos salivares basais e estimulados diminuíram significativamente, bem como a secreção total de proteínas e de fosfatos, tendo aumentado apenas a concentração de lactoferrina. Analisando apenas a saliva estimulada, registou-se um aumento da secreção de lactoferrina e da microglobulina beta 2, e uma redução da concentração de iões de cálcio e magnésio. Ao fim de 12 meses, aumentou a concentração de lactoferrina e diminuíram os fosfatos e o magnésio. Especificamente na saliva obtida após estimulação, diminuiu a concentração de iões de potássio e de magnésio. A taxa de secreção total não estimulada de proteínas foi menor nos casos de xerostomia severa. Por outro lado, não foi encontrada relação entre o

grau de xerostomia e o fluxo salivar parotídeo ou a concentração proteica ou de iões de cálcio. Os autores concluíram assim que as poucas diferenças encontradas ao fim de 12 meses após a conclusão da irradiação, indicam uma boa recuperação funcional das glândulas parotídeas, e que a xerostomia residual apenas pode ser evitada preservando outros locais das parótidas ou as restantes glândulas da cavidade oral (Richards e col., 2017).

Diversos trabalhos sobre a toxicidade associada às diferentes técnicas de radioterapia na área da cabeça e pescoço foram publicados nos últimos anos. Em 2011, foi realizada uma revisão de catorze estudos que avaliam a qualidade de vida de doentes com cancro da nasofarinha ou orofaringe tratados com radioterapia de intensidade modulada (RTIM), radioterapia conformacional ou tridimensional (RT 3D) e radioterapia convencional ou bidimensional (RT 2D). A RTIM ficou associada a uma melhoria estatisticamente significativa de alguns domínios de avaliação da qualidade de vida, particularmente os que estão relacionados com a xerostomia e a capacidade de alimentação (Tribius e col., 2011).

Em 2015, uma revisão sistemática procurou comparar os resultados clínicos e a toxicidade tardia do tratamento do carcinoma nasofaríngeo através da radioterapia de intensidade modulada, com as técnicas conformacional e convencional. Foram incluídos oito estudos na meta-análise, num total de 3570 doentes, 1541 no grupo de teste (RTIM) e 2029 no grupo de controlo (RT 2D e 3D). O grupo de teste ficou associado a uma maior taxa de sobrevivência a 5 anos, bem como a um melhor controlo local do tumor. A incidência de xerostomia, de trismus e de neuropatia do lobo temporal foi significativamente menor nos doentes submetidos a radioterapia de intensidade modulada (Zhang e col., 2015).

Numa revisão não sistemática da literatura publicada em 2016, Wang e Eisbruch concluíram que, por comparação com outras técnicas de radiação, a radioterapia de intensidade modulada pode contribuir para melhorar a qualidade de vida dos doentes, sem comprometer o controlo da doença tumoral na cabeça e pescoço. Segundo estes autores, a xerostomia pode ser prevenida ou reduzida restringindo o limiar máximo da dose média a 26 Gy para, pelo menos, uma parótida, bem como reduzindo as doses aplicadas na submandibular contralateral e nas glândulas salivares acessórias da cavidade oral (Wang e Eisbruch, 2016).

Em 2017, um estudo retrospectivo demonstrou que a radioterapia de intensidade modulada em crianças e adolescentes com cancro da nasofaringe está associada a uma redução significativa da xerostomia de grau 2, 3 e 4 de severidade (Qiu e col, 2017). No mesmo ano, Pan e colaboradores concluíram que os doentes com carcinoma nasofaríngeo de estágio II, submetidos a RTIM com ou sem quimioterapia associada, obtiveram melhores resultados nos questionários de avaliação de qualidade de vida, comparativamente àqueles que foram tratados com radioterapia convencional (Pan e col., 2017)

Recentemente, em 2018, outra revisão sistemática foi desenvolvida para comparar os efeitos das várias modalidades de radioterapia com intuito curativo no carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço. Foram selecionados sete ensaios clínicos aleatorizados, totalizando 1155 doentes com tumores não metastizados. Ficou demonstrado que a utilização de radioterapia de intensidade modulada está associada a uma redução de 36% do risco relativo de ocorrência precoce de xerostomia moderada ou severa, bem como a uma redução significativa do risco tardio, em todos os períodos de tempo estudados. Contudo, o benefício da RTIM para o controlo loco-regional da doença e para a sobrevivência global é limitado aos doentes com cancro nasofaríngeo, não tendo sido registadas diferenças estatisticamente significativas no tratamento de doentes com tumores da laringofaringe (Gupta e col., 2018).

Em suma, de todos os esquemas com recurso a radiação ionizante, a radioterapia de intensidade modulada é o que apresenta o maior potencial para excluir os tecidos glandulares do campo de irradiação, resultando numa maior preservação da função salivar (Eisbruch e col., 2003b; Grégoire e col., 2007; Jensen e col., 2010a). Vários autores recomendam ainda que o foco do tratamento com radiação deve ser otimizado e novas abordagens devem ser tidas no sentido de reduzir a dose administrada nas glândulas salivares, sobretudo nas submandibulares e glândulas acessórias (e não exclusivamente nas parótidas), responsáveis pela hidratação das mucosas em situações de repouso, dado o carácter predominantemente não seroso da saliva secretada (Jensen e col., 2010a).

A utilização de quimio ou radioprotectores constitui outra importante estratégia de prevenção da toxicidade dos tratamentos oncológicos. A amifostina foi desenvolvida pelo *U.S. Army Anti-Radiation Drug Development Program* devido ao seu potencial de proteção contra os efeitos deletérios da radiação ionizante (Yuhás e Storer, 1969). Trata-se de um

tiol, um composto organossulfurado que contém um grupo sulfidrilo (-SH) ligado a um átomo ou grupo de átomo contendo carbono (-C-SH). É um pró-farmaco (WR-2721) que, apenas depois de desfosforilado pela fosfatase alcalina presente na membrana plasmática, se transforma no metabolito ativo (WR-1065). A sua ação citoprotetora assenta na capacidade de ligação aos compostos metabólicos citotóxicos contendo platina da cisplatina e à eliminação dos radicais livres derivados do oxigénio induzidos pela radiação ionizante e por agentes quimioterapêuticos, evitando danos nas membranas e no ADN das células (Calabro-Jones e col., 1985). A atividade elevada deste agente nos tecidos normais decorre da abundância relativa de fosfatase alcalina nesses tecidos, bem como da sua maior vascularização. A hipovascularidade, o pH baixo e a reduzida concentração da enzima resultam numa baixa acumulação do fármaco nos tecidos tumorais, cerca de cem vezes menor que nos tecidos não neoplásicos, não beneficiando, por isso, do efeito de citoproteção (Yuhas, 1980; Yuhas e col., 1980; Koukourakis, 2003).

Por contraste com alguns protetores específicos de determinados órgãos, a amifostina é considerada um citoprotetor de largo espectro (Hensley e col., 1999). Acumula-se preferencialmente nalguns tecidos, incluindo as glândulas salivares, tornando-os menos radiosensíveis (Takahashi e col., 1986; Bohuslavizki e col., 1998). Para além da sua prescrição nalguns esquemas de radioterapia da cabeça e pescoço, este medicamento comercializado como Ethyol[®], está também indicado na proteção dos efeitos secundários associados a alguns regimes quimioterapêuticos, como a toxicidade renal provocada pela cisplatina ou a leucopenia decorrente da quimioterapia do carcinoma do ovário.

A radioproteção direta pode ser alcançada com o uso da amifostina, quando administrada sistemicamente durante a radioterapia, numa dose variando entre os 100 e os 500 mg/m² (Kouvaris e col., 2007). Apesar de ser, geralmente, bem tolerada, alguns efeitos adversos transitórios podem ocorrer, incluindo a hipotensão, as náuseas e vômitos, as tonturas, a sonolência e, ocasionalmente, as reações alérgicas como a urticária e o choque anafilático (Blumberg e col., 1982). Estudos farmacocinéticos demonstraram que a amifostina é rapidamente eliminada, com um tempo de semi-vida inferior a um minuto, com mais de 90% de eliminação em menos de 6 minutos. Contudo, alguns metabolitos poderão ser excretados pela urina apenas uma hora depois da administração endovenosa. Estes dados mostram que, uma vez no plasma, a amifostina é rapidamente metabolizada e

distribuída pelos tecidos, mas a excreção dos seus produtos de metabolização pode ser mais lenta (Shaw e col., 1986).

Deste modo, o tempo de administração deste fármaco citoprotetor em relação ao tratamento com radioterapia ou quimioterapia deve ser cuidadosamente selecionado. Num estudo de Buentzel e colaboradores, em que a amifostina foi administrada mais de 30 minutos antes da quimiorradioterapia, não se registaram diferenças significativas na incidência de xerostomia ou de mucosite, entre os doentes do grupo de teste e do grupo de controlo, que receberam a injeção de placebo (Buentzel e col., 2006). Já nos estudos em que a administração foi feita menos de 30 minutos antes do tratamento com radioterapia ou quimioterapia, os resultados mostraram uma capacidade de proteção contra a xerostomia aguda e crónica (Brizel e col., 2000; Antonadou e col., 2002; Vacha e col., 2003; Wasserman e col., 2005).

Em 2000, Brizel e colaboradores compararam os efeitos da radioterapia associada a amifostina intravenosa (200 mg/m^2) com a radioterapia isolada em 315 doentes, tendo concluído que a administração de amifostina permitiu obter maior produção de saliva e reduzir significativamente a presença de xerostomia (Brizel e col., 2000). Dois anos depois, Wasserman e colaboradores avaliaram os mesmo doentes, registando os efeitos da toxicidade tardia do tratamento oncológico. Ficou igualmente demonstrado que a associação de amifostina à radioterapia diminui a severidade e duração da xerostomia, sem comprometimento do controlo da doença tumoral (Wasserman e col., 2005).

Os efeitos protetores da amifostina também foram estudados em doentes tratados com esquemas de quimiorradioterapia. Em 2002, Antonadou e colaboradores estudaram os benefícios da associação da amifostina intravenosa (300 mg/m^2) ao regime terapêutico com radioterapia e carboplatina, em 50 doentes. Concluíram que a amifostina originou uma redução da xerostomia de grau 2 ou superior de severidade, bem como da mucosite de grau igual ou superior a 3 (Antonadou e col., 2002). No ano seguinte, Vacha e colaboradores realizaram um estudo semelhante, com 52 doentes, cujo grupo de teste foi tratado com amifostina intravenosa (250 mg/m^2), radioterapia e carboplatina. O grupo de controlo, submetido apenas a radioterapia e carboplatina, sofreu um aumento significativo de xerostomia, embora, no que diz respeito à mucosite, não tenham sido registadas diferenças entre os dois grupos (Vacha e col., 2003).

Uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu catorze ensaios clínicos aleatorizados e controlados, num total de 1451 doentes expostos a radioterapia da cabeça e pescoço, foi publicada em 2006. Os seus autores concluíram que o uso da amifostina reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de mucosite, esofagite, xerostomia, disfagia, pneumonia aguda e cistite. Ficou demonstrado que a amifostina diminui os efeitos secundários da radioterapia e que a eficácia do tratamento com radiação não é afetada pelo uso deste citoprotetor (Sasse e col., 2006).

Em 2009, uma revisão sistemática publicada pela *Cochrane Collaboration*, teve como o objetivo de avaliar os efeitos da amifostina na proteção das glândulas salivares em doentes com cancro diferenciado da tiróide (carcinoma papilar ou folicular), tratados com iodo radioativo. Apenas dois estudos, com baixo risco de viés, cumpriram os critérios de inclusão, integrando 130 participantes. Os resultados sugerem que, nestes doentes oncológicos, a amifostina não tem um efeito radioprotetor relevante, quando comparada com o placebo, não tendo sido registadas diferenças estatisticamente significativas em relação à incidência de xerostomia nos dois grupos (Ma e col., 2009).

Os investigadores da *Cochrane Collaboration* têm, sucessivamente, procurado também avaliar os efeitos de várias intervenções farmacológicas na prevenção da xerostomia e da hipossalialia induzidas pela radioterapia (Tavender e col., 2004; Tavender e col., 2012; Riley e col., 2017). A última revisão sistemática publicada já em 2017, inclui 39 estudos, cujas amostras totalizam 3520 doentes oncológicos da cabeça e pescoço. Estes trabalhos foram separados para comparação de catorze intervenções diferentes, tendo a meta-análise apenas sido possível com três estudos. Os autores encontraram evidência de baixa qualidade que mostrou que a amifostina, quando comparada com placebo ou sem tratamento de controlo, pode reduzir o risco de desenvolvimento de xerostomia moderada ou severa no final e nos primeiros três meses após a conclusão da radioterapia. No entanto, não existe evidência de que este efeito benéfico se prolongue até doze meses após a exposição à radiação. Os investigadores encontraram ainda evidência de muito baixa qualidade que revelou que a amifostina pode contribuir para melhorar ligeiramente a qualidade de vida dos doentes, bem como aumentar os fluxos basais de secreção salivar durante um ano, não tendo havido, no entanto, alterações na capacidade de secreção estimulada. Os principais eventos adversos descritos foram as náuseas e vômitos, a

hipotensão e as reações alérgicas. Não existe suficiente evidência de que a amifostina possa comprometer os resultados do tratamento oncológico, quando se avaliam as taxas de sobrevivência dos doentes. Existe ainda insuficiente evidência científica que permita determinar os potenciais efeitos benéficos de qualquer outra intervenção farmacológica administrada durante a radioterapia para a prevenção da disfunção salivar, como sejam o uso de pilocarpina, betanecol, palifermina, selénio, polaprezinco, entre muitos outros (Riley e col., 2017).

Em jeito de conclusão, os doentes devem estar informados das vantagens e desvantagens do uso de citoprotetores e ser ativamente envolvidos no processo de decisão, especialmente se o protocolo proposto estiver associado a elevada toxicidade. Os clínicos devem avaliar corretamente a relação entre o risco e o benefício da administração da amifostina e determinar que formulação poderá ter maior eficácia e menor perfil de efeitos adversos, a via endovenosa ou subcutânea (Shiboski e col., 2007).

Finalmente, a terceira grande opção estratégica para a redução da hipossialia secundária à radioterapia da cabeça e pescoço é o recurso a técnicas cirúrgicas prévias à irradiação, como a transferência da glândula submandibular. A recolocação cirúrgica desta glândula foi sugerida pela primeira vez por Seikaly e Jha no ano 2000 (Jha e col., 2000; Seikaly e col., 2001). Este novo método parece atrativo por permitir manter a função glandular salivar, sem alterar ou condicionar o esquema radioterapêutico escolhido para cada caso, por forma a não comprometer o resultado do tratamento oncológico. Os autores preconizam a transferência cirúrgica de uma glândula submandibular (contralateral ao local do tumor) para a região submentoniana antes do início da radioterapia, para que possa ficar fora do campo de irradiação. Esta técnica poderá ter relevância apenas em casos estritamente selecionados de cancro da cavidade oral, orofaringe ou hipofaringe, nos quais haja indicação para cirurgia como tratamento primário, prévia à radioterapia (Jha e col., 2003; Pathak e col., 2004; Seikaly e col., 2004).

Ao longo de quase duas décadas desde a sua descrição, esta técnica foi treinada e implementada em diversas unidades mundiais de tratamento oncológico, tendo os resultados sido avaliados em duas revisões sistemáticas, publicadas em 2014 e 2015. Sood e colaboradores analisaram 7 estudos provenientes de 12 instituições de saúde, num total de 177 doentes, com um tempo médio de controlo de 22,7 meses. Os autores concluíram que a

transferência cirúrgica da glândula submandibular permitiu prevenir a xerostomia induzida pela radioterapia em 82,7% dos casos. Ao fim de 12 meses, os fluxos salivares basal e estimulado rondaram os 88% e 76% dos valores iniciais registados antes do tratamento, respetivamente. No grupo de teste, os fluxos não estimulados (75% vs 11%) e os fluxos estimulados (86% vs 8%) foram drasticamente superiores aos verificados no grupo de controlo, não sujeito a recolocação cirúrgica da submandibular (Sood e col., 2014). Um ano depois, Wu e colaboradores avaliaram 12 artigos totalizando 369 participantes, tendo concluído que existe evidência que sugere que a transferência da glândula submandibular pode ser altamente efetiva na prevenção da xerostomia pós-radioterapia em doentes com cancro da cabeça e pescoço, sem sérios efeitos adversos. Contudo, mais ensaios clínicos são necessários para confirmar esta conclusão (Wu e col., 2015).

Por fim, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) apresentou, em 2010, normas de orientação clínica sobre as diversas estratégias de prevenção e tratamento da alterações das glândulas salivares decorrentes das terapias oncológicas (Brennan e col., 2010; Jensen e col., 2010b). Em termos preventivos, destacam-se, como já vimos, a radioterapia de intensidade modulada, o uso de amifostina e a transferência cirúrgica da glândula submandibular, tendo esta sociedade científica adicionado, ainda, o uso de pilocarpina durante a radioterapia, como forma de prevenir alterações da função salivar resultantes do tratamento oncológico.

Relativamente à técnica de radioterapia, é recomendado que a RTIM seja adotada como padrão no cancro da cabeça e pescoço para limitar a dose crítica de radiação aos tecidos não tumorais. A RTIM pode reduzir a dose administrada na parótida, submandibular, sublingual e glândulas acessórias, mantendo adequados fluxos salivares. Assim, o painel de especialistas recomenda o uso da RTIM para a prevenção da hipossalialia e xerostomia em doentes com cancro da cabeça e pescoço (nível II de evidência, grau A de recomendação). Em relação à utilização da amifostina, apesar de alguns estudos demonstrarem a redução da xerostomia depois da radioterapia, a possibilidade da proteção tumoral permanece como uma preocupação clínica. Por isso, nenhuma recomendação pode ser feita devido à falta de consenso na interpretação da escassa evidência existente (nível II, grau C). No que diz respeito à recolocação cirúrgica da glândula submandibular para o espaço submentoniano, o painel reconhece que poderá potencialmente ser relevante na

preservação da função salivar e redução da xerostomia em doentes cuidadosamente selecionados. Deste modo, sugere que a vantagem obtida por esta técnica deve ser avaliada pela sua significância clínica (nível IV, grau B). Finalmente, sobre o uso concomitante de pilocarpina com a radioterapia, os resultados são inconsistentes na redução da xerostomia e da hipossalialia, embora alguns estudos mostrem algum benefício no alívio da sintomatologia em alguns doentes. No entanto, à luz de vários ensaios clínicos que se mostraram unívocos, não pode ser recomendada a prescrição de pilocarpina durante a radioterapia da cabeça e pescoço para prevenção da disfunção salivar (nível II, grau C).

I.2.3.5. Tratamento

Desde o consenso produzido pelo *National Institutes of Health* (NIH) em 1989 que apontou estratégias de futuro para a abordagem de doentes hipossialícos ou xerostómicos pós-radioterapia, diversos trabalhos foram desenvolvidos no sentido de colmatar a ausência de normas de orientação clínica relativas ao tratamento destes doentes (*NIH Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies*, 1990).

Um dos temas abordados no *IV World Workshop on Oral Medicine* realizado em Porto Rico em 2006 foi, precisamente, a gestão da hipofunção salivar durante e após a radioterapia, tendo as conclusões deste consenso sido publicadas no ano seguinte. Neste trabalho foram enfatizados os aspetos relativos aos cuidados de saúde oral no doente oncológico da cabeça e pescoço. Antes do início da radioterapia, deve ser realizada uma consulta para avaliação das necessidades de tratamento médico dentário, devendo as peças dentárias com cáries extensas, lesões periapicais ou doença periodontal ser removidas, pelo menos duas semanas antes da exposição à radiação ionizante. Esta medida, vulgarmente conhecida em estomatologia por saneamento bucal, visa eliminar todos os potenciais focos sépticos e evitar a necessidade de intervenções cirúrgicas no decorrer ou imediatamente após a conclusão da radioterapia (Shiboski e col., 2007).

Como sabemos, a hipofunção salivar induzida pela radioterapia está associada a uma drástica alteração na microflora oral, com um significativo aumento das bactérias cariogénicas, o que pode originar, na ausência de medidas preventivas, uma elevada

prevalência de cáries rompantes (Keene e col., 1981; Rosenberg, 1990; Sciubba e Goldenberg, 2006; Kielbassa, 2006). Estas cáries extensas de evolução rápida podem obrigar à extração dos dentes, o que pode ter sérias consequências, dado o alto risco de osteorradionecrose associada a procedimentos cirúrgicos nos ossos maxilares expostos a doses elevadas de radiação, superiores a 50 Gy. Deste modo, a aplicação diária de um agente tópico de pH neutro contendo fluoreto de sódio é a mais eficaz medida de prevenção destas complicações orais e maxilofaciais, devendo ser realizada durante e depois de concluído o tratamento com a radioterapia (Horiot e col., 1983; Giertsen e Scheie, 1993; Swango, 1983; Spak e col., 1994; Tavss e col., 1997).

Os especialistas presentes neste consenso sugeriram ainda outras medidas preventivas após a irradiação da cabeça e pescoço, designadamente o reforço dos cuidados de higiene oral e da frequência das visitas médicas, a modificação da dieta alimentar e a instituição de terapêuticas profiláticas antifúngicas no caso de candidíases recorrentes. Já depois de terminados os ciclos de radioterapia, devem ser implementadas medidas que aumentem a hidratação oral ou promovam a secreção salivar, onde se incluem, respetivamente, os substitutos e os estimulantes salivares. O uso de sialogogos sistémicos deverá ser equacionado, podendo a pilocarpina ser prescrita depois de completada a radioterapia em doentes sem contra-indicação para o seu uso, como por exemplo o glaucoma de ângulo fechado, a irite aguda, a asma não controlada ou hipersensibilidade conhecida. Ao fim de 3 meses de administração, deverá ser feita uma avaliação da sua eficácia, bem como dos efeitos adversos registados (Shiboski e col., 2007).

Uma revisão sistemática publicada em 2010 por membros da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e da *International Society of Oral Oncology* (ISOO), avaliou as estratégias preventivas e terapêuticas da disfunção salivar em doentes oncológicos, cujas conclusões foram adotadas pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) como normas de orientação clínica. As medidas terapêuticas analisadas foram as seguintes: (1) a estimulação com agonistas muscarínicos; (2) a estimulação gustatória e mastigatória; (3) os substitutos salivares e lubrificantes orais; (4) a acupuntura; e (5) o tratamento com oxigénio hiperbárico (Jensen e col., 2010b).

Relativamente aos agonistas muscarínicos, foram estudados a pilocarpina, a cevimelina e o betanecol. A administração de pilocarpina após a radioterapia mostrou uma

redução da prevalência da xerostomia e um aumento da secreção salivar. Contudo, este efeito é temporário e de relativa curta duração, pelo que o tratamento deve ser prolongado durante toda a vida do doente. A pilocarpina é geralmente bem tolerada mas pode induzir efeitos adversos anticolinérgicos ligeiros ou moderados, devendo os doentes com patologia cardiovascular ou pulmonar ser monitorizados. Assim sendo, é recomendada a pilocarpina oral em doentes irradiados da cabeça e pescoço para reduzir as queixas de xerostomia, embora a melhoria da hipofunção salivar seja limitada (nível II de evidência, grau B de recomendação). De acordo com os poucos ensaios clínicos disponíveis, a administração de pilocarpina concomitante à radioterapia não parece ser inequivocamente útil na redução da prevalência da xerostomia, pelo que o painel não pode recomendar a sua utilização (nível II, grau C).

Em relação à estimulação da secreção salivar por via gustatória ou mastigatória, diversos produtos estão disponíveis comercialmente, como pastilhas sem açúcar ou comprimidos ácidos. Apesar de poderem potencialmente produzir um alívio transitório da secura bucal através da estimulação do parênquima glandular residual, estes estimulantes tópicos não têm sido testados concretamente no tratamento da xerostomia ou da hipossalialia como sequelas das terapias oncológicas. Por isso, devido à fraca evidência disponível, nenhuma recomendação pode ser feita neste grupo específico de doentes (nível III, grau D).

No que diz respeito aos substitutos salivares e aos lubrificantes orais, sugeridos para a redução da xerostomia induzida pela radiação, tem sido demonstrado que são mais efetivos quando comparados placebos. Contudo, oferecem uma melhoria limitada e de curta duração da sensação de boca seca. Para além disso, estes substitutos não apresentam verdadeiramente os efeitos protetores da saliva, apesar de alguns conterem fluoretos e eletrólitos para prevenção da desmineralização dentária. Apesar de nenhuma fórmula específica para lubrificação da mucosa oral seja recomendada, o painel recomenda o uso de substitutos salivares para uma melhoria a curto prazo da xerostomia em doentes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço (nível II, grau B).

Os efeitos potencialmente benéficos da acupuntura também foram analisados nesta revisão sistemática. De facto, alguns estudos mostram que se trata de uma intervenção útil no tratamento da xerostomia secundária à radioterapia em doentes com capacidade residual funcional das glândulas salivares, desprovida de importantes manifestações adversas. Por

isso, é sugerido o uso de acupuntura para estimular a secreção salivar e aliviar as queixas de xerostomia nestes doentes (nível II, grau C).

Finalmente, nenhuma recomendação pode ser dada quanto ao tratamento com oxigénio hiperbárico da disfunção salivar em doentes irradiados da cabeça e pescoço, uma vez que existe insuficiente literatura de qualidade sobre este tema (nível IV, grau D).

Nos últimos anos, várias outras revisões sistemáticas têm sido elaboradas para avaliar a eficácia das diferentes opções de tratamento da xerostomia e da hipossalialia secundárias à radioterapia cervicofacial (Hanchanale e col., 2014; Lovelace e col., 2014; Pinna e col., 2015; Mercadante e col., 2017). Em 2014, Hanchanale e colaboradores analisaram todos os artigos publicados desde 1966 e apenas seis cumpriram os critérios de inclusão definidos, três ensaios clínicos aleatorizados controlados e três estudos prospetivos. Estes trabalhos compararam a eficácia da pilocarpina, da acupuntura, de substitutos salivares e de estimulantes mastigatórios, entre si ou contra placebo. Todas as intervenções foram consideradas efetivas no tratamento da xerostomia, com exceção da saliva artificial quando comparada com o placebo. Contudo, os autores afirmam que, baseando-se em investigação primária de baixa qualidade, conclusões perentórias não podem ser extraídas. Não foi possível realizar uma meta-análise devido à heterogeneidade dos tipos de estudos e das opções testadas (Hanchanale e col., 2014).

No mesmo ano, Lovelace e colaboradores selecionaram para revisão catorze estudos prospetivos controlados e aleatorizados, publicados entre 1993 e 2008, oito dos quais foram incluídos na meta-análise, num total de 535 doentes. Foram analisadas seis medidas terapêuticas, designadamente a pilocarpina tópica, a pilocarpina sistémica, a cevimelina sistémica, os substitutos salivares, a acupuntura e a terapia com oxigénio hiperbárico. Nenhum estudo sobre o uso do betanecol ou de estimulantes mecânicos, gustativos ou elétricos cumpriu os critérios de inclusão definidos para esta revisão sistemática. Os autores concluíram que em termos de resposta objetiva, os agonistas colinérgicos são mais efetivos no tratamento da hipossalialia induzida pela radiação. Já no que diz respeito à resposta subjetiva, outras modalidades de tratamento como os substitutos salivares ou o recurso a oxigénio hiperbárico, podem melhorar as queixas de xerostomia percebidas pelos doentes (Lovelace e col., 2014).

No ano seguinte, Pinna e colaboradores reviram sessenta e um artigos sobre a abordagem dos doentes hipossialícos ou xerostómicos pós exposição a radiação da cabeça e pescoço, tendo concluído que a abordagem farmacológica é a mais adequada, devendo recorrer-se a agonistas colinérgicos quando ainda existe reserva funcional das glândulas salivares, ou a substitutos salivares na ausência de capacidade secretora residual. Para além disso, a motivação dos doentes para a introdução de modificações nos seus hábitos alimentares e de higiene oral, desempenha um importante papel no controlo da sintomatologia e das complicações associadas (Pinna e col., 2015).

Já em 2017, Mercadante e colaboradores analisaram todos os ensaios clínicos realizados até então, comparando qualquer intervenção local ou sistémica descrita para tratamento da xerostomia ou da hipossalialia decorrentes da radioterapia. Foram totalizados 1732 participantes em vinte estudos, submetidos às seguintes intervenções terapêuticas: pilocarpina tópica ou sistémica, cevimelina sistémica, substitutos salivares ou lubrificantes orais, humidificação hipertérmica, acupuntura, estimulação nervosa elétrica transcutânea, terapia com laser de baixa intensidade e fitoteria. Os resultados da meta-análise que incluiu seis estudos, sugerem que tanto a pilocarpina como a cevimelina podem reduzir as queixas de xerostomia e aumentar os fluxos salivares quando comparadas com placebo. No entanto, alguns aspetos como a dimensão do efeito relevante, a duração do benefício e o verdadeiro significado clínico permanecerem pouco claros. Em relação às intervenções não incluídas na meta-análise, a evidência sobre a capacidade de melhoria dos sintomas ou sinais associados à disfunção salivar é inexistente ou muito fraca. Os investigadores concluíram, portanto, que o uso da pilocarpina e da cevimelina deve constituir a primeira linha da terapia de doentes sobreviventes do cancro da cabeça e pescoço que apresentem xerostomia ou hipossalialia. O recurso a outras modalidades de tratamento não pode ser suportado pela evidência científica atualmente disponível (Mercadante e col., 2017).

Por fim, a *American Academy of Oral Medicine* (AAOM) produziu recomendações para a abordagem clínica dos doentes com disfunção salivar provocada pela radioterapia. Uma detalhada história médica e um exame oral minucioso fornecem a base para um diagnóstico correto e uma abordagem clínica apropriada para os doentes xerostómicos ou hipossialícos submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço. Todos os doentes devem ser sujeitos a sialometrias antes e depois do tratamento oncológico. Os objetivos do tratamento

são o aumento do fluxo salivar, a prevenção ou redução das complicações associadas à hipofunção glandular, bem como a melhoria da função mastigatória, do conforto e da qualidade de vida dos doentes. De uma forma resumida, esta sociedade científica reconhece que: (1) a estimulação farmacológica da atividade salivar residual com pilocarpina ou cevimelina pode ser efetiva, apesar destes medicamentos provocarem significativos efeitos adversos e não estarem, por isso, aprovados em muitos países para o tratamento da xerostomia; (2) a estimulação salivar com agentes gustativos ou mecânicos também pode ser efetiva; (3) o uso de substitutos salivares e a ingestão abundante de água podem facilitar a hidratação dos tecidos orais e o conseqüente alívio das queixas associadas à xerostomia; (4) os colutórios suaves à base de soluções salinas ou com bicarbonato de sódio podem contribuir para hidratar a mucosa oral, neutralizar o pH e aliviar os sintomas de secura bucal; (5) os produtos ácidos devem ser evitados em doentes dentados, a não ser que estejam especialmente preparados para a estimulação da secreção salivar; (6) a acupuntura e a electroestimulação constituem novas opções de tratamento que podem ser úteis nalguns casos particulares (Jensen, 2016).

Em suma, as opções de tratamento da disfunção salivar induzida pela radioterapia em doentes oncológicos dependem, entre outros aspetos, da presença de parênquima glandular funcionante. Nestes casos, devem ser aplicados estimulantes salivares (ou sialogogos), sejam eles farmacológicos sistémicos ou tópicos, de ação mecânica ou química (estimulantes mastigatórios e gustatórios, respetivamente). Na ausência de capacidade secretora residual, estão apenas indicados os substitutos salivares e lubrificantes orais (ou saliva artificial). Existem ainda outros métodos não farmacológicos ou alternativos, potencialmente úteis (Jensen e col., 2010b; Buglione e col., 2016b). Os principais esquemas terapêuticos da hipossilia e da xerostomia presentemente disponíveis serão, de seguida, amplamente discutidos à luz da evidência científica atual (ver secção I.3.).

I.3. ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HIPOSSIALIA E DA XEROSTOMIA

O tratamento da disfunção das glândulas salivares em geral e da hipofunção glandular induzida pela radioterapia da cabeça e pescoço em particular, foram já, anteriormente, abordadas nesta dissertação (ver secções I.1.8.5. e I.2.3.5., respetivamente). A seleção da melhor opção de tratamento deve resultar de uma avaliação detalhada da história médica e do exame objetivo, aferindo as necessidades próprias de cada doente.

Podemos classificar os regimes terapêuticos em terapias paliativas, que visam apenas o controlo sintomático do doente, eliminando as queixas associadas à xerostomia (sintoma que traduz a sensação subjetiva de boca seca percebida pelo doente), e em terapias com estimulação funcional da atividade glandular, que procuram aumentar os fluxos de secreção da saliva, corrigindo o quadro de hipossialia (sinal que corresponde à diminuição objetiva do débito salivar diagnosticada pelo clínico). No entanto, os estimulantes salivares apenas são úteis na presença de parênquima glandular funcional, que pode ser aferida através da realização de sialometrias basal e estimulada. Caso contrário, os sialogogos são ineficazes, devendo ser preferidos os produtos à base de substitutos salivares e lubrificantes orais (Brennan e col., 2002; Jensen e col., 2010b; Mercadante e col., 2015; Gil-Montoya e col., 2016).

Os principais esquemas terapêuticos da xerostomia e da hipossialia serão sistematizados em: (1) opções de tratamento farmacológico; (2) opções de tratamento não farmacológico; e (3) novas opções alternativas de tratamento e perspectivas futuras.

I.3.1. Tratamento farmacológico

As terapêuticas farmacológicas podem ser divididas em sistémicas e tópicas. O tratamento sistémico é alcançado através da prescrição de agentes gerais (sialogogos centrais), cujo mecanismo de ação resulta da estimulação inespecífica das glândulas

salivares, por via da ativação do sistema nervoso autónomo parassimpático. Já o tratamento tópico consiste na administração de agentes locais, incluindo-se nesta categoria os estimulantes da secreção salivar (sialogogos periféricos) e os substitutos de saliva.

I.3.1.1. Tratamento sistémico

Os fármacos parassimpaticomiméticos ou colinérgicos podem atuar diretamente por estimulação dos recetores nicotínicos e muscarínicos ou, indiretamente, por inibição da enzima colinesterase, promovendo a libertação da acetilcolina, neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático. O seu mecanismo de ação resulta numa estimulação das glândulas exócrinas, designadamente as salivares, lacrimais, sudoríparas e da mucosa respiratória (Fox e col., 1991; Wiseman e Faulds, 1995).

A pilocarpina, cujo nome comercial é Salagen[®], pertence ao grupo dos agonistas colinérgicos, ligando-se de forma não seletiva aos receptores muscarínicos, apresentando, por isso, também uma ligeira atividade beta-adrenérgica. Está licenciada em muitos países para o tratamento da xerostomia pós-irradiação em cancros da cabeça e pescoço, bem como para o tratamento da xerostomia e xeroftalmia em doentes com a síndrome de Sjögren. Os principais efeitos colaterais incluem a contração do músculo liso e a alteração da motilidade dos aparelhos gastrointestinal, urinário e respiratório. O seu uso está contra-indicado nos doentes com irite, asma e doença renal ou cardíaca não tratada. Em termos farmacocinéticos, este fármaco apresenta absorção gastrointestinal, distribuição plasmática, metabolização hepática e excreção renal, sendo o seu tempo de semi-vida de uma hora (Fox e col., 1991; Johnson e col., 1993; LeVeque e col., 1993; Wiseman e Faulds, 1995).

Investigadores da *Cochrane Collaboration* têm-se dedicado ao estudo da eficácia e da tolerabilidade da pilocarpina no tratamento da disfunção glandular salivar secundária à radioterapia da cabeça e pescoço, pelo que, nos últimos anos, foram já publicadas três revisões sistemáticas sobre esta matéria (Davies e Shorthose, 2007; Davies e Shorthose, 2012; Davies e Thompson, 2015). Na revisão inicial feita em 2007, foram incluídos três estudos, num total de 298 participantes (Johnson e col., 1993; LeVeque e col., 1993; Davies e Singer, 1994). Nas versões posteriores, não foi possível adicionar qualquer

trabalho à revisão, tendo sido excluídos oito estudos por incumprimento dos critérios de inclusão, isto é, por não corresponderem a ensaios clínicos controlados e aleatorizados, realizados em doentes com disfunção salivar induzida pela radioterapia, tratados com fármacos parassimpatomiméticos e com registo das queixas de xerostomia, como resultado primário. Os fluxos de secreção salivar, os efeitos adversos do tratamento, outros eventuais problemas e complicações orais associados, a satisfação dos doentes, a sua qualidade de vida e o impacto económico em saúde, foram definidos como resultados secundários. Os dados obtidos sugerem que a pilocarpina é mais efetiva que o placebo e, pelo menos, tão efetiva quanto a saliva artificial, com taxas de resposta de 42 a 51%, até 12 semanas. A incidência global de efeitos adversos foi elevada, constituindo a principal razão para o abandono do tratamento (6 a 15% dos participantes que tomavam 5 mg três vezes por dia, desistiram do estudo). Os efeitos adversos resultaram da estimulação generalizada do sistema nervoso parassimpático, como a hipersudorese, as cefaleias, a poliúria e a vasodilatação. As taxas de resposta não foram dependentes da dose, mas a toxicidade do tratamento sim (Davies e Shorthose, 2007; Davies e Shorthose, 2012; Davies e Thompson, 2015).

Assim sendo, na revisão sistemática publicada em 2015, os autores concluíram que existe evidência limitada que suporte o uso da pilocarpina no tratamento da xerostomia em doentes oncológicos irradiados da cabeça e pescoço. Os estudos disponíveis sugerem que aproximadamente metade dos doentes terão uma boa resposta, mas as reações adversas poderão ser problemáticas. Atualmente, existe ainda pouca evidência relativa ao uso de outros fármacos parassimpatomiméticos nestes doentes. Devido à ausência de dados apropriados, não foi possível realizar uma meta-análise (Davies e Thompson, 2015).

Outra revisão sistemática da literatura sobre esta temática foi publicada no ano seguinte. Cheng e colaboradores identificaram seis estudos sobre a eficácia e segurança da pilocarpina, incluindo 752 doentes xerostómicos pós-radioterapia (Johanson e col., 1993; LeVeque e col., 1993; Haddad e Karimi, 2002; Warde e col., 2002; Nyarady e col., 2006; Scarantino e col., 2006). O resultado primário registado foi a severidade da xerostomia medida com recurso a uma escala visual analógica, tendo os efeitos adversos do tratamento sido considerados como resultados secundários. A meta-análise de três artigos mostrou que a pilocarpina está associada a uma melhoria de 12 pontos na escala referida (Johanson e

col., 1993; LeVeque e col., 1993; Scarantino e col., 2006). Comparativamente com o placebo, está ainda associada a uma elevada taxa de eventos adversos, sobretudo no que diz respeito à hipersudorese, não tendo sido verificadas diferenças estatisticamente significativas em termos de rinite e náuseas. Com base nesta revisão sistemática, concluí-se que a pilocarpina oferece benefícios clínicos no tratamento de casos sintomáticos de xerostomia em doentes submetidos a radioterapia cervicofacial. Contudo, um dos três estudos de melhor qualidade incluídos na meta-análise, não mostrou qualquer efeito desta opção terapêutica. Apesar de reconhecerem que são necessários mais investigações, os autores deste estudo sugerem que o tratamento deve ser feito com 5 mg de pilocarpina, 3 vezes por dia (Cheng e col., 2016).

Como já vimos anteriormente nesta dissertação, diversos autores sugerem o uso da pilocarpina não apenas como agente de tratamento da disfunção salivar após a irradiação, mas também como medida preventiva, quando administrada durante a realização da radioterapia (ver secção I.2.3.4.). Yang e colaboradores publicaram recentemente uma revisão sistemática com meta-análise sobre a efetividade deste fármaco na prevenção da xerostomia e da hipossalialia em doentes oncológicos. Seis ensaios clínicos controlados e aleatorizados, descritos em oito artigos, foram incluídos, num total de 736 doentes (369 no grupo de teste tratados com pilocarpina e 367 no grupo de controlo submetidos a placebo). Os resultados mostraram que a administração concomitante de pilocarpina durante a radioterapia pode aumentar o fluxo de secreção salivar não estimulado no período de 3 a 6 meses após o tratamento, bem como reduzir o grau de xerostomia registado pelos clínicos. Já a severidade da xerostomia reportada pelos doentes não foi alterada pela pilocarpina nos 3 meses iniciais, mas as queixas diminuíram 6 meses e, possivelmente, 12 meses depois também. Contudo, não ficou demonstrado qualquer efeito na secreção salivar estimulada. Os efeitos adversos foram ligeiros e bem tolerados (Yang e col., 2016).

Outros parassimpatomiméticos têm sido usados para o tratamento das alterações salivares induzidas pela radiação, muitas vezes sem licenciamento ou aprovação pelas entidades competentes. A cevimelina, comercialmente designada por Evoxac[®], é um agonista colinérgico relativamente recente, com maior afinidade para os recetores muscarínicos M3 que se encontram, predominantemente, nas células das glândulas salivares e lacrimais, apresentando menor afinidade para os recetores M2 presentes nos

tecidos cardíaco e pulmonar. Por isso, está potencialmente associada a uma inferior ocorrência de efeitos adversos. Por outro lado, apresenta um tempo de semi-vida superior ao da pilocarpina, de cerca de cinco horas. Foi aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da xerostomia e xeroftalmia na síndrome de Sjögren. Dois ensaios clínicos sobre o uso da cevimelina em doentes xerostômicos pós-radioterapia foram publicados em 2007 (Chambers e col., 2007a; Chambers e col., 2007b). Nestes estudos, a cevimelina foi genericamente bem tolerada e a administração oral de 30 a 45 mg, três vezes por dia, durante 52 semanas, melhorou os sintomas de xerostomia, com uma taxa de resposta de 59% na última visita (Chambers e col., 2007a). Registou-se um aumento significativo da secreção salivar basal, embora os fluxos estimulados não tenham sido alterados. Cerca de 70% dos doentes experienciou efeitos adversos, na sua maioria ligeiros ou moderados, destacando-se a sudorese, seguida pela dispepsia (Chambers e col., 2007b).

O batanecol também tem sido testado como sialogogo central. Trata-se de um agonista seletivo dos recetores muscarínicos, especificamente do tipo M3, desprovido de efeitos sobre os recetores nicotínicos. O betanecol é um ester carbónico da beta-metilcolina, não hidrolisável pela acetilcolinesterase, pelo que, esta resistência à ação enzimática, permite uma atividade com um período maior de duração. A sua eficácia já foi estudada num ensaio clínico com doentes sujeitos a tratamentos com radioterapia da cabeça e pescoço, tendo-se verificado um aumento significativo da secreção não estimulada e uma tendência para a diminuição da xerostomia (Jham e col., 2007). Mais estudos são necessários para permitir uma correta aferição da eficácia e da segurança destes agentes parassimpatomiméticos como sialogogos de ação sistémica.

I.3.1.2. Tratamento tópico

Os agentes locais para o tratamento da hipossalialia ou da xerostomia correspondem a um alargado e heterogéneo grupo de produtos, onde se incluem, essencialmente, os estimulantes da secreção salivar e os substitutos de saliva. Serão ainda aqui abordados os

agentes parassimpatomiméticos cuja administração pode ser feita por via tópica e, não apenas, sistemicamente.

Dada a relevância do tema, investigadores da *Cochrane Collaboration* publicaram uma revisão sistemática sobre as terapêuticas tópicas disponíveis para a xerostomia, independentemente da sua etiologia. Com o objetivo de determinar que tratamento tópico é mais efetivo na redução da sintomatologia associada a esta condição, foram revistos todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados, testando a administração local de agentes sob a forma de pastilhas, sprays, colutórios, géis, óleos ou pastas dentífricas, para o alívio da secura bucal, na presença ou ausência de hipossalivação. As intervenções foram classificadas em duas categorias: estimulantes salivares e substitutos de saliva. Foram incluídos estudos com braços paralelos ou cruzados, com comparações com placebo ou com outra intervenção distinta. Selecionaram-se 36 ensaios clínicos que cumpriram os critérios de inclusão, dos quais 17 estudos apresentavam elevado risco de viés, num total de 1597 participantes. Com base nesta análise, os autores concluíram que não existe forte evidência científica de que algum tratamento tópico seja verdadeiramente efetivo no controlo da xerostomia. Um substituto salivar em spray com triacilglicerol oxigenado (*oxygenated glycerol triester*) apresenta melhores resultados que um spray à base de eletrólitos, com uma diferença de 2 pontos numa escala de 0 a 10. Quer os sistemas integrados de cuidados orais (que incluem uma pasta dentífrica, um gel e um colutório), quer os dispositivos com reservatório para libertação prolongada de produtos, mostraram resultados promissores, mas a evidência ainda é insuficiente para recomendar o seu uso clínico. Apesar das pastilhas elásticas estarem associadas a uma maior produção de saliva na maioria dos doentes com capacidade funcional residual, não existe evidência de que sejam mais ou menos efetivas que os substitutos salivares (Furness e col., 2011). Numa análise crítica desta revisão sistemática, Chiappelli defendeu que estudos futuros, para além de avaliarem a efetividade das diversas terapêuticas na redução ou controlo da xerostomia, deverão também investigar o impacto na qualidade de vida dos doentes (Chiappelli, 2012).

A estimulação funcional das glândulas salivares pode ser alcançada através de estímulos mecânicos ou químicos, nos doentes com alguma reserva de estrutura glandular funcionante. Nestes casos, os estimulantes mastigatórios ou gustatórios da secreção salivar podem ser clinicamente úteis. O ato de mastigar origina uma maior secreção proveniente,

sobretudo, das glândulas parotídeas, devido à sua compressão pela ação muscular de contração dos masséteres. Por isso, as pastilhas elásticas sem açúcar, adoçadas, por exemplo, com sorbitol ou xilitol, podem ser usadas durante o dia, para reduzir a sensação de secura bucal, facilitando a fonação e a deglutição (Davies, 2000; Kaae e col., 2016). Os sialogogos ou estimulantes salivares usados localmente são, habitualmente, ácidos mais ou menos fracos, como o ácido acético, ascórbico, tartárico, fosfórico, cítrico ou málico. Podem ser incorporados em agentes tópicos como géis ou pastilhas, levando a uma estimulação predominante das glândulas salivares acessórias (Furness e col., 2011).

Em 1982, Ericsson e Lindberg realizaram um estudo na Suécia com doentes com síndrome de Sjögren, para testar um novo estimulante gustativo da secreção salivar (Salix SST[®] - *saliva stimulating tablet*), à base de ácido cítrico e ácido málico, mas contendo também sorbitol, citrato de sódio, fosfato de cálcio, entre outros componentes (Ericsson e Lindberg, 1982). Posteriormente, os seus efeitos a longo prazo foram estudados (Axelsson e Larsson, 1991). Já em 1998, Senahayake e colaboradores realizaram um estudo piloto para avaliar a eficácia deste estimulante salivar especificamente em doentes com xerostomia induzida pela radioterapia. Ao fim de sete dias, os dez participantes revelaram uma marcada e significativa melhoria dos sintomas de xerostomia, com efeitos benéficos em atividades diárias como comer, dormir e falar (Senahayake e col., 1998).

Almeida, no seu livro “*Glândulas salivares humanas*”, publicado em 2007, propõe uma receita magistral para preparação de uma solução estimulante salivar, que inclui ácido cítrico (20 gramas), sumo de limão (5 ml) e glicerina q.b. para 1 litro de solução. Além de ser fácil de preparar e ter um custo reduzido, minimiza o desconforto da xerostomia durante a mastigação e no ato de falar por períodos prolongados (Almeida, 2007).

Muitos estimulantes salivares, dado o seu carácter ácido, podem contribuir para uma redução do pH da saliva, aumentando, assim, o risco de desmineralização do esmalte e erosão dentária (Gambon e col., 2006; Gambon e col., 2007). Jensdottir e colaboradores determinaram o potencial erosivo de pastilhas ácidas usadas para aumentar a secreção salivar em doentes com cancro da faringe tratados com radioterapia, tendo concluído que, nestes casos, a saliva torna-se menos saturada em hidroxiapatite (Jensdottir e col., 2006).

Em 2009, Mata e colaboradores desenvolveram um ensaio clínico aleatorizado e controlado para avaliar os efeitos na secreção salivar e no pH de um novo estimulante

gustativo com ácido málico (4,7%), xilitol e flúor (Xerodent[®] Alpharma), que havia sido indicado para uso após exercício físico (Holbrook e col., 2003), por comparação com um estimulante com ácido cítrico (2,1%) e málico (4,2%), entre outros constituintes (SST[®] Sinclair Pharma). Os autores concluíram que, em indivíduos saudáveis não hipossialícos ou xerostômicos, os dois produtos apresentam semelhante capacidade de estimulação da secreção salivar, mas que o novo estimulante reduziu significativamente o potencial erosivo (Mata e col., 2009). Pouco tempo depois, o mesmo grupo de investigadores comparou a eficácia de dois estimulantes gustativos em doentes com síndrome de Sjögren: um comprimido com ácido málico (4,33%), xilitol e flúor (Xeros[®] Dentaïd) e outro à base, essencialmente, de ácido cítrico (SST[®] Sinclair Pharma). Marques e colaboradores concluíram que ambos são eficazes no aumento dos fluxos salivares, mas que o produto com ácido cítrico apresenta maior risco de erosão dentária (Marques e col., 2011).

Investigadores espanhóis das Universidades de Granada e de Múrcia realizaram três ensaios clínicos para testar a eficácia de um sialogogo tópico em spray com 1% de ácido málico (Xeros[®] Dentaïd) contra placebo, em doentes xerostômicos medicados com antidepressivos, anti-hipertensores ou idosos, respetivamente (Gomez-Moreno e col., 2013a; Gomez-Moreno e col., 2013b; Gomez-Moreno e col., 2014). Todos os resultados mostraram que o spray com ácido málico diminuiu as queixas de xerostomia e aumentou a produção de saliva, com maiores fluxos de secreção basal e estimulada. Este ano, investigadores da Universidade de Brescia, em Itália, avaliaram também a eficácia de um sialogogo em spray com ácido málico a 1% e xilitol (SalivActive[®] Biopharm), em indivíduos com xerostomia induzida pela doença crónica do enxerto contra hospedeiro. Ao fim de duas semanas, por comparação com o grupo de controlo exposto ao placebo, os sintomas de xerostomia diminuíram significativamente no grupo de teste, tendo-se verificado também um aumento da secreção não estimulada, de 0,16 para 0,17 ml/min e de 0,15 para 0,24 ml/min, respetivamente (Bardellini e col., 2019).

Os substitutos salivares, vulgarmente conhecidos por saliva artificial, podem constituir a única opção terapêutica nos casos em que houve uma destruição completa e irreversível do parênquima glandular, não existindo, por isso, qualquer capacidade funcional residual. Nestes doentes, pretende-se alcançar uma lubrificação das estruturas orais, através da obtenção de um revestimento húmido da mucosa da cavidade oral. As

pastilhas, por comparação com os colutórios, géis e sprays, permitem uma utilização mais discreta e socialmente aceite. Os utensílios com reservatório de substituto salivar para libertação lenta durante a noite, têm o potencial de prevenir os sintomas que podem perturbar um sono repousante (Furness e col., 2011).

Estes substitutos de saliva estão disponíveis em várias formulações, com diferentes composições e viscosidades. Os componentes lubrificantes ou protetores incorporados podem incluir mucinas, polímeros de celulose (como a carboximetil ou hidroxietilcelulose), álcoois de açúcares (como o xilitol, sorbitol, manitol, maltitol ou lactitol), glicerina, aminoácidos (como a betaína), polissacáridos, glicol de polietileno, ureia, ácido hialurónico, triglicéridos, produtos vegetais, vitaminas (B5 e E), complexos enzimáticos (como a lactoferrina, lisozima e lactoperoxidase), sais minerais (como iões de cálcio, potássio e sódio), entre muitos outros (Davies, 2000; Shiboski e col., 2007; Hahnel e col., 2009; Furness e col., 2011).

A goma de xantana ($C_{35}H_{49}O_{29}$) é um polissacárido obtido naturalmente pela fermentação da bactéria *Xanthomonas campestris*, que a sintetiza para evitar a sua desidratação. É um aditivo bastante utilizado na indústria farmacêutica e alimentar como estabilizante, espessante e emulsificante. Em 2001 e em 2008, investigadores testaram um substituto salivar à base de goma de xantana (Xialine[®]) em doentes com xerostomia, expostos a radiação da cabeça e pescoço ou com síndrome de Sjögren, respetivamente, não tendo sido registadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo tratado com placebo (Jellema e col., 2001; Alpöz e col., 2008).

Sistemas completos de cuidados orais que integram produtos em diferentes apresentações, como as pastas dentífricas, os colutórios ou os géis, podem ser úteis no alívio dos sintomas associados à xerostomia. A carboximetilcelulose é um polímero aniónico derivado da celulose, muito solúvel em água, tanto a frio como a quente, formando soluções líquidas ou géis. Alguns estudos compararam a eficácia de sistemas de cuidados orais à base de carboximetilcelulose com outros mais recentes, constituídos por xilitol, sorbitol, betaína, fluoreto de sódio e hidroxietilcelulose (Oral Balance[®] Biotene). Os resultados mostraram alterações significativas no controlo da xerostomia e nos fluxos de secreção basal nos indivíduos que usaram estes produtos (Epstein e col., 1999; Nagy e col., 2007; Warde e col., 2000). Este conjunto integrado de produtos de higiene oral foi

comparado com outro com uma composição semelhante, mas que apresenta também um complexo enzimático com lactoferrina, lactoperoxidase e lisozima (BioXtra[®] GUM). Ao fim de duas semanas de utilização das pastas dentífricas, géis e colutórios, a melhoria das queixas de xerostomia foi significativamente maior no grupo que experimentou o segundo sistema de cuidados orais (Shahdad e col., 2005). Em 2007, Ship e colaboradores testaram outro sistema composto por azeite, betaína, xilitol, alantoína, vitaminas B5 e E, glicerina, goma de xantana, fluoretos de sódio e potássio (Xerostom[®]), em doentes xerostómicos polimedicados. Por comparação com as medidas padrão de higiene oral, registou-se uma melhoria do controlo dos sintomas de xerostomia (Ship e col., 2007). O mesmo conjunto de produtos foi testado recentemente em doentes oncológicos submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço. Ao fim de 15 dias, observou-se uma redução de 7 dos 8 itens do questionário de avaliação da xerostomia, bem como um aumento de 45% da produção de saliva (Martín e col., 2017)

Muitos outros substitutos salivares foram produzidos e comercializados ao longo dos últimos anos, com diferentes composições como o xilitol, pantenol, vitamina E e fluoreto de sódio (Kin Hidrat[®]) ou o fosfato de sódio, vitamina E, triclosan, fluoreto de sódio e glicirrizinato de potássio e *Aloe vera* (Xero Lacer[®]). Diversos estudos foram publicados avaliando a eficácia destes e de outros substitutos de saliva em doentes com xerostomia de diferentes etiologias (Flink e col., 2006; Frost e col., 2006; Mouly e col., 2007; Gil-Montoya e col., 2008; Singh e col., 2010; Kerr e col., 2010; Femiano e col., 2011; López-Jornet e col., 2011; Morales-Bozo e col., 2012; Verma e col., 2015)

A fitoterapia, isto é, a utilização de plantas para fins medicinais, também tem sido aplicada em doentes com disfunção salivar. A ausência de evidência científica que suporte inequivocamente as terapêuticas convencionais da xerostomia, aliada ao facto de muitas destas opções de tratamento não estarem disponíveis em várias zonas do mundo, originou uma busca crescente por alternativas naturais, de obtenção simples e com componentes de eficácia comprovada. Em 2005, Momm e colaboradores compararam os efeitos de 4 substitutos salivares diferentes em doentes xerostómicos após radioterapia da cabeça e pescoço: um spray de mucina, um spray de carboximetilcelulose, um gel de *Aloe vera* e um óleo de colza (*Brassica napus*). Foram registadas melhorias significativas da xerostomia em todos os grupos, por comparação com os valores iniciais, com melhores resultados para

o gel de *Aloe vera* e os piores para o spray de carboximetilcelulose. No entanto, muitos participantes escolheram esse spray como sendo o seu substituto salivar favorito, devido ao seu agradável sabor e facilidade de utilização, aspetos importantes na aceitação dos produtos por parte dos doentes (Momm e col., 2005).

Em 2016, investigadores da Universidade de Santiago do Chile publicaram um ensaio clínico com 74 idosos que apresentavam xerostomia de diferentes etiologias. Foram testados dois substitutos salivares: um convencional, à base de carboximetilcelulose e outro alternativo, composto por extratos de camomila (*Matricaria chamomilla*) e de linhaça, as sementes da planta do linho (*Linum usitatissimum*), ricos em óleos essenciais e insaturados, flavonóides, proteínas, mucilagens e fibras solúveis e insolúveis. Os resultados mostraram que o substituto salivar herbal produziu maior alívio dos sintomas de secura bucal, de sensação de saliva espessa e de dificuldade de deglutição (Morales-Bozo e col., 2017).

No mesmo ano, elementos da Universidade de Ciências Médicas de Teerão, no Irão, desenvolveram um ensaio clínico com 62 doentes com cancro da cabeça e pescoço xerostómicos. Testaram, uma vez mais, dois substitutos salivares: um constituído por elementos como o potássio, sódio, magnésio e cálcio (Hypozalix[®]) e outro com plantas comestíveis, usadas na medicina tradicional Persa (*Malva sylvestris* e *Alcea digitata*). Ao fim de 4 semanas, registou-se uma diferença significativa no grau de xerostomia antes e depois da intervenção, apenas no grupo exposto ao substituto herbal (Ameri e col., 2016).

Finalmente, diversos autores têm testado a aplicação local dos fármacos que atuam no sistema nervoso parassimpático, com particular destaque para a pilocarpina que, como vimos, é um agonista colinérgico muscarínico. Em 1994, Davies e Singer compararam, durante 12 semanas, em 20 doentes com xerostomia induzida pela radiação, os efeitos de um colutório contendo pilocarpina (5 mg, 3 vezes por dia) com a utilização de saliva artificial à base de mucinas. Apesar de, no geral, os doentes declararem que a pilocarpina de uso tópico foi mais efetiva na resolução dos seus sintomas que a saliva artificial, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas escalas analógicas visuais utilizadas para registo dos resultados dos dois grupos (Davies e Singer, 1994).

Bernardi e colaboradores realizaram um ensaio clínico aleatorizado e controlado com placebo, duplamente cego, com 40 voluntários saudáveis, testando três soluções com diferentes concentrações de pilocarpina (0.5, 1 ou 2%), contra uma solução salina a 0.9%

como placebo. As sialometrias foram executadas 45, 60 e 75 minutos depois dos indivíduos bochecharem durante 1 minuto com 10 ml da solução. A salivação foi dependente da dose, tendo-se verificado uma produção de saliva significativamente maior para concentrações de 1 e de 2% de pilocarpina. Sintomas e sinais cardiovasculares, gastrointestinais e oculares não foram detetados. Os autores concluíram que a aplicação tópica de pilocarpina permite aumentar objetivamente os fluxos salivares, com resultados semelhantes aos obtidos com a administração sistémica (comprimidos de 5 mg), não estando, no entanto, associada à ocorrência de reações adversas (Bernardi e col., 2002).

Em 2006, Taweechaisupapong e colaboradores efetuaram um ensaio clínico aleatorizado e controlado, com 33 doentes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço, para avaliar os efeitos da pilocarpina tópica e sistémica. Para tal, foram criados 4 grupos: comprimidos de pilocarpina de 5 mg para engolir, pastilhas de pilocarpina de 3 e 5 mg para dissolver e, finalmente, pastilhas placebo. Em relação aos sintomas de xerostomia, verificou-se uma maior redução das queixas nos doentes que receberam as pastilhas de pilocarpina a 5 mg, por comparação com os 3 restantes grupos. Relativamente aos sinais de hipossalialia, registou-se um aumento significativo dos fluxos salivares nos 3 grupos tratados com pilocarpina (sistémica ou tópica a 3 e 5 mg), não tendo, como era expectável, havido alterações no grupo placebo. Os autores concluíram, assim, que a aplicação tópica de 5 mg de pilocarpina tem melhores resultados clínicos (Taweechaisupapong e col., 2006).

Kim e colaboradores desenvolveram um ensaio clínico duplamente cego, durante 4 semanas, com 60 doentes xerostómicos devido a polimedicação. O grupo experimental foi tratado com uma solução de pilocarpina a 0,1% (3 vezes por dia) e o grupo de controlo usou uma solução salina a 0,9%. A sensação de boca seca diminuiu em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. Em relação à produção de saliva, o fluxo de secreção salivar basal aumentou apenas no grupo experimental. No que diz respeito aos diferentes tipos de glândulas acessórias, a secreção bucal e labial aumentou em todos os doentes, mas apenas no grupo do colutório com pilocarpina houve maior secreção palatina (Kim e col., 2014).

Ainda no que diz respeito aos parassimpatomiméticos de uso tópico, também a fisostigmina, um inibidor da colinesterase, pode, potencialmente, ser usado no tratamento de doentes xerostómicos, por atuar indiretamente no sistema parassimpático. Em 2009,

Khosravani e colaboradores testaram os efeitos de um gel com diferentes concentrações do fármaco (0.9, 1.8, 3.6 e 7.2 mg), por comparação com um gel placebo. Foram recrutados 20 participantes com disfunção salivar de etiologias diversas, com uma média de 58 anos de idade. Foram efetuadas sialometrias, avaliação das queixas de xerostomia com recurso a uma escala analógica visual e um registo dos efeitos sistémicos. Os autores concluíram que a dose de 1.8 mg de fisostigmina em gel é a que apresenta maior eficácia e segurança no tratamento, com uma produção de saliva 5 vezes maior que o placebo e uma redução da sintomatologia de 25 pontos, podendo constituir uma modalidade terapêutica promissora. Doses superiores estão associadas a importantes reações adversas, predominantemente desconforto gastrointestinal (Khosravani e col., 2009).

Em jeito de conclusão, sempre que possível, os estimulantes devem ser preferidos aos substitutos salivares, uma vez que, para além de melhorarem os sintomas associados à xerostomia, são potencialmente úteis na prevenção ou resolução dos restantes problemas decorrentes da hipossalialia, como as cáries dentárias ou as infeções fúngicas. Por outro lado, estudos mostram que os doentes entendem que os estimulantes salivares são mais eficazes que os substitutos de saliva (Bjornstrom e col., 1990). Está igualmente demonstrado que, regra geral, os doentes experimentam sucessivamente vários esquemas terapêuticos disponíveis e comercializados, acabando por seleccionar o que promove melhores resultados concretamente no seu caso (Napeñas e col., 2009)

I.3.2. Tratamento não farmacológico

Diversas terapêuticas alternativas não farmacológicas têm sido sugeridas na literatura como opções de tratamento das disfunções salivares, como a acupunctura, a administração de oxigénio hiperbárico, a eletroestimulação nervosa, a terapia com laser de baixa intensidade ou, ainda, a humidificação supersaturada hipertérmica. Alguns estudos foram realizados especificamente em doentes oncológicos, cujas xerostomia ou hipossalialia são induzidas pela radioterapia, existindo também investigações em indivíduos com alterações

das glândulas salivares de outras etiologias (Jensen e col., 2010b; Furness e col., 2013; Mercadante e col., 2015; Mercadante e col., 2017).

A acupuntura consiste na introdução de agulhas, por profissionais de saúde, em determinados pontos do corpo humano, por forma a alcançar uma estimulação sensorial artificial, capaz de produzir efeitos biológicos naturais (Andersson e Lundeber, 1995). É sugerido que esta técnica gera alterações fisiológicas e interfere na modulação de processos neurológicos ao nível do sistema nervoso central, especialmente nos mecanismos de bloqueio da medula espinhal, dos núcleos subcorticais cerebrais e do eixo hipotalâmico endócrino (Sagar, 2008). Deste modo, promove-se a libertação de neuropéptidos e de opióides endógenos, a estimulação do sistema nervoso autónomo e o aumento do fluxo sanguíneo periférico, que podem contribuir para aumentar a produção de saliva (Jedel, 2005). Estudos mostram que a acupuntura resulta num aumento dos níveis salivares do polipéptido intestinal vasoativo e do péptido relacionado com o gene da calcitonina (Dawidson e col., 1998; Dawidson e col., 1999). No entanto, o seu verdadeiro mecanismo de ação encontra-se ainda muito pouco esclarecido, bem como outras questões clínicas fundamentais, designadamente a otimização do posicionamento e profundidade das agulhas ou a duração e frequência das sessões de tratamento (Lewith e col., 2001; O'Sullivan e Higginson, 2010).

Alguns ensaios clínicos controlados e aleatorizados foram realizados para avaliar a utilização da acupuntura no tratamento de doentes xerostómicos ou hipossialícos, exclusivamente após irradiação da cabeça e pescoço. Em 1996, Blom e colaboradores reportaram um aumento significativo do fluxo salivar não estimulado, ao fim de 14 semanas (dois ciclos de 6 semanas de tratamento, com um período de descanso de 2 semanas), em metade dos doentes tratados com acupuntura real ou superficial. Apesar de não haver diferenças entre os dois grupos relativamente à secreção de saliva, registaram-se melhorias no controlo da xerostomia nos participantes expostos à intervenção de teste (Blom e col., 1996). Estudos posteriores dos mesmos autores sugerem que estes efeitos positivos da acupuntura permanecem até 6 meses e que, com sessões adicionais, podem prologar-se até 3 anos (Blom e Lundeberg, 2000). Já em 2008, Cho e colaboradores identificaram, ao fim de 6 semanas, uma redução das queixas de xerostomia, bem como um aumento da secreção salivar basal, não tendo, no entanto, sido encontradas diferenças

estatisticamente significativas entre os grupos testados, com acupuntura efetiva ou placebo (Cho e col., 2008). Em 2010, Pfister e colaboradores verificaram uma significativa redução da xerostomia no grupo submetido a acupuntura durante 4 semanas, por comparação com o grupo de controlo tratado com medidas convencionais (Pfister e col., 2010). Finalmente, em 2013, Simcock e colaboradores compararam, em 144 doentes, a acupuntura com as terapias educacionais sobre saúde oral (que incluíram o aconselhamento do uso de saliva artificial), tendo observado uma melhoria dos sintomas de xerostomia ao fim de 8 semanas, apesar de não terem sido registadas diferenças em termos de fluxos salivares (Simcock e col., 2013).

Nos últimos anos, foram publicadas várias revisões sistemáticas que avaliaram o recurso à acupuntura para o tratamento de doentes com disfunções salivares. Numa revisão de 2005, somente três ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão, dos quais apenas um mostrou resultados positivos, pelo que o autor concluiu que não havia evidência sobre a eficácia da acupuntura no tratamento da xerostomia (Jedel, 2005). Uns anos mais tarde, O'Sullivan e Higginson desenvolveram uma revisão sistemática com o objetivo de estudar a efetividade e a segurança da acupuntura em indivíduos com xerostomia, especificamente induzida pela radioterapia da cabeça e pescoço. Após a análise dos três ensaios clínicos elegíveis para esta revisão, foi concluído que evidência limitada sugere que a acupuntura é benéfica no tratamento destes doentes. Apesar da literatura disponível ser insuficiente para recomendar esta intervenção, é suficiente para justificar mais estudos sobre esta matéria (O'Sullivan e Higginson, 2010). Em 2015, foi produzida uma revisão global sobre a efetividade da acupuntura no tratamento paliativo do cancro, tendo sido incluídas 23 revisões sistemáticas. Uma das conclusões deste trabalho foi que a evidência disponível é insuficiente para suportar ou refutar o potencial da acupuntura no controlo da xerostomia (Wu e col., 2015). Por fim, no ano passado foi publicada uma revisão sistemática sobre os efeitos da acupuntura na xerostomia e na hipossalialia, independentemente da etiologia envolvida, tendo sido incluídos dez ensaios clínicos. Apesar de algumas investigações sugerirem um efeito positivo quer na sensação de secura bucal quer na secreção salivar, a evidência atualmente disponível é insuficiente para concluir que a acupuntura constitui uma opção de tratamento destes doentes, verdadeiramente baseada na literatura científica (Assy e Brand, 2018).

Tal como a acupuntura, também a eletroestimulação tem sido reportada como tendo plausibilidade biológica e clínica no tratamento de doentes com reduzida produção de saliva. Na verdade, a aplicação de impulsos elétricos num ou mais braços do arco reflexo autónomo salivar pode aumentar o débito secretor glandular (Fedele e col., 2008; Wolff e col., 2012). Sinais eferentes para as glândulas submandibulares e sublinguais podem ser transmitidos através do nervo facial via gânglio submandibular (pelo nervo lingual, ramo do trigémio) e para as glândulas parotídeas através do nervo glossofaríngeo via gânglio ótico (pelo nervo auriculotemporal, ramo do trigémio), aumentando, assim, a secreção salivar (Steller e col., 1988; Proctor e Carpenter, 2007).

Um dispositivo portátil com uma bateria pode ser utilizado para administrar estímulos nervosos intraoralmente, em diferentes localizações, como por exemplo na língua e palato duro (Steller e col., 1988; Talal e col., 1992). Em 2007, Strietzel desenvolveu um aparelho de eletroestimulação personalizado para colocação na arcada dentária mandibular, contendo um circuito eletrónico e cujos elétrodos contactam diretamente com a mucosa oral, na zona do terceiro molar inferior, em proximidade com o nervo lingual (Strietzel e col., 2007). A sua eficácia e segurança foram testadas num ensaio clínico multicêntrico com 114 doentes com síndrome de Sjögren, contra placebo (um falso aparelho). Os resultados encontrados indicam que o uso diário do dispositivo intraoral de estimulação elétrica aumenta a secreção salivar e reduz a sensação de secura bucal, desconforto e outras complicações associadas à xerostomia, como as dificuldades em falar ou dormir. O estudo mostra ainda que estes resultados positivos têm um efeito cumulativo (Strietzel e col., 2011).

Alternativamente, na estimulação elétrica nervosa transcutânea ou *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) são usados elétrodos conetados à pele do doente. Alguns investigadores procuraram alcançar os benefícios da acupuntura sem os aspetos negativos associados à utilização de agulhas. Na técnica *acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation* (ALTENS), a estimulação sensorial é obtida através da administração de impulsos elétricos, não havendo recurso a perfuração cutânea com agulhas (Codetron[®], EHM Rehabilitation Technologies Ltd., Etobicoke, ON, Canada). Wong e colaboradores têm-se dedicado ao estudo dos efeitos desta técnica de eletroestimulação no tratamento de doentes com xerostomia secundária à radiação da cabeça e pescoço (Wong e col., 2003; Wong e col., 2011). Em 2015 foram publicados os

resultados de um ensaio clínico multicêntrico de fase 3, completado apenas por 96 dos 148 doentes recrutados, aleatorizados entre dois grupos: 2 sessões de 20 minutos de ALTENS por semana, durante 12 semanas (teste) ou 5 mg de pilocarpina, 3 vezes por dia, durante 12 semanas (controlo). Nove meses depois, as alterações nos sintomas de xerostomia e nos fluxos salivares secretados não foram significativamente diferentes entre os dois grupos, apesar de ter sido registada menor toxicidade nos doentes submetidos à eletroestimulação (Wong e col., 2015).

LASER é um acrónimo da sigla inglesa para *light amplification by stimulated emission of radiation*, que significa amplificação da luz por emissão estimulada de radiação. Tradicionalmente, as aplicações médicas da fototerapia exploram os seus efeitos térmicos, resultantes do facto da energia absorvida se transformar em calor, devido à emissão de altas potências, permitindo coagular, vaporizar ou seccionar tecidos. A terapia com laser de baixa intensidade consiste na aplicação de um feixe de radiação infravermelha, cujo comprimento de onda varia entre 630 e 890 nm. Dependendo da potência, frequência e energia da radiação não ionizante seleccionada, podem ser alcançados diversos resultados biológicos, decorrentes da interação do feixe com os tecidos alvo, nomeadamente as respostas antiálgica, anti-inflamatória e regenerativa. A fototerapia com lasers de baixa intensidade não é resultante de efeitos térmicos, mas sim fotoquímicos, físicos e biológicos, uma vez que a potência utilizada é suficientemente baixa para que a temperatura do tecido tratado não ultrapasse os 37,5°C (Lopes e col., 2006; Simões e col., 2010).

O mecanismo de ação desta técnica é complexo e o processo através do qual a luz do laser é transformada em energia útil para as células permanece ainda mal compreendido. Contudo, sabe-se que a fototerapia estimula a atividade celular, conduz à libertação de fatores de crescimento por macrófagos, à proliferação de queratinócitos, ao aumento da população e desgranulação de mastócitos e à angiogénese. Acredita-se que o aumento da secreção de saliva resulte da estimulação da atividade mitótica do tecido epitelial das glândulas salivares. Geralmente, a aplicação da terapia com laser faz-se extraoralmente para os territórios das glândulas parotídeas e submandibulares, e intraoralmente para as sublinguais (Loncar e col., 2011).

Dois estudos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar o impacto da terapia com laser de baixa intensidade em doentes oncológicos que apresentam xerostomia ou hipossalialia depois de submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço. Saleh e colaboradores realizaram um ensaio clínico controlado e aleatorizado, tendo recrutado 33 indivíduos, 11 para o grupo de controlo (placebo) e 12 para o grupo de teste (duas vezes por semana, durante 6 semanas, num total de 12 sessões de laser 830 nm, 100 mW, $3.57\text{W}/\text{cm}^2$, 20 segundos, $71\text{ J}/\text{cm}^2$). Com os parâmetros utilizados, a terapia com laser de baixa intensidade não se mostrou capaz de aumentar os fluxos de secreção salivar ou diminuir os sintomas de xerostomia, provavelmente devido aos efeitos tardios da radiação na estrutura glandular, como a fibrose e atrofia acinar (Saleh e col., 2014). Palma e colaboradores realizaram um estudo prospetivo não controlado, com 29 participantes, expostos a terapia com laser, duas vezes por semana, durante 12 semanas, num total de 24 sessões de laser 808 nm, 30 mW, $0.75\text{W}/\text{cm}^2$, 10 segundos, $7.5\text{ J}/\text{cm}^2$). Registou-se um aumento significativo da secreção basal e estimulada, bem como uma melhoria da qualidade de vida dos doentes tratados com fototerapia (Palma e col., 2017).

A terapia com oxigénio hiperbárico é utilizada desde os anos 70 do século passado para a prevenção e tratamento dos danos tecidulares induzidos pela radiação ionizante, sobretudo a osteorradionecrose dos maxilares (Greenwood e Gilchrist, 1973; Coulthard e col., 2003). Durante os tratamentos diários, os doentes são colocados no interior de câmaras pressurizadas para 2 ou 3 atmosferas absolutas (ATA) e respiram um ar saturado com 100% de oxigénio, num total de 20 a 40 inalações (Mayer e col., 2005; Thom, 2011). As elevadas pressões causam um aumento da proporção de oxigénio dissolvido no plasma do paciente, aumentando a sua disponibilidade para a distribuição aos diversos tecidos. Isto permite a neovascularização de tecidos lesados, a estimulação de monócitos, o aumento da proliferação de fibroblastos, a ativação da síntese de colagénio e a mobilização de células indiferenciadas pluripotentes (Ogawa e col., 2013a).

Historicamente, a administração de oxigénio hiperbárico foi limitada devido às dúvidas sobre a facilitação da recorrência tumoral devido ao seu efeito na angiogénese. No entanto, diversas publicações concluíram que esta terapia não provoca o crescimento dos tumores ou a recorrência da doença oncológica (Feldmeier e col., 2003; Daruwalla e Christophi, 2006; Moen e Stuhr, 2012). A partir da constatação dos benefícios do oxigénio

hiperbárico no tratamento dos danos nos ossos maxilares e tecidos moles irradiados, colocou-se a hipótese desta terapia poder ser útil no alívio das queixas de xerostomia. Doentes com cancro da cabeça e pescoço sujeitos a terapia com oxigénio hiperbárico (243 kPa, 2.4 ATA, 90 minutos, 30 sessões) apresentaram uma diminuição da xerostomia e da hipossialia induzidas pela radiação (Forner e col., 2011). Observou-se também um aumento do fluxo salivar e do pH, bem como uma diminuição da contagem de *Streptococcus mutans* e de *Lactobacillus* nos doentes expostos ao oxigénio hiperbárico (Cankar e col., 2011)

Em 2015, uma revisão sistemática avaliou a eficácia da terapia com oxigénio hiperbárico no tratamento da xerostomia em doentes oncológicos submetidos a radioterapia, tendo sido incluídos sete estudos, num total de 246 participantes. Os autores concluíram que a terapia com oxigénio hiperbárico pode ter utilidade no tratamento da xerostomia provocada pela radiação, refratária a outras opções terapêuticas. Esta terapia pode induzir uma melhoria a longo prazo, enquanto que, habitualmente, os efeitos de outras opções têm uma curta duração. No entanto, a robustez destas conclusões é limitada devido à ausência de ensaios clínicos controlados e aleatorizados (Fox e col, 2015).

Finalmente, a humidificação supersaturada hipertérmica tem sido proposta como medida potencialmente útil na abordagem de doentes com xerostomia após radioterapia cervicofacial. Um ensaio clínico aleatorizado e controlado comparou a utilização desta técnica de humidificação com recurso a uma cânula nasal com o uso de humidificadores tradicionais colocados junto à cama dos doentes, não tendo sido verificado um alívio adicional das queixas de xerostomia com a utilização da humidificação supersaturada hipertérmica (Criswell e Sinha, 2001).

Em 2013, a *Cochrane Collaboration* publicou uma revisão sistemática que procurou avaliar os efeitos de intervenções não farmacológicas na estimulação da produção de saliva e, consequente, alívio dos sintomas associados à secura bucal. Foram incluídos nove estudos, com elevado risco de viés, num total de 366 participantes, independentemente da causa das queixas de xerostomia. Cinco estudos estudaram a acupunctura, três avaliaram a electroestimulação e um estudo estabeleceu uma análise comparativa dos efeitos da escovagem dentária manual e elétrica na estimulação salivar. Apesar da qualidade baixa ou muito baixa dos ensaios clínicos, os autores concluíram que não é evidente que a acupunctura produza diferenças na sintomatologia, mas existe alguma evidência de que esta

intervenção, sobretudo em doentes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço, possa aumentar ligeiramente a secreção salivar, efeito que persiste durante um período de um ano. Em relação aos aparelhos de electroestimulação, a evidência disponível é insuficiente para determinar os seus eventuais benefícios. No que diz respeito aos efeitos adversos, foram reportados como ligeiros e de curta duração na acupuntura, estando ausentes na electroestimulação. Relativamente aos dois métodos de escovagem dentária, não foram encontradas diferenças na resolução da xerostomia nem da hipossalialia. Nenhum dos estudos incluídos reportou resultados relativos à duração da efetividade do tratamento, saúde oral, qualidade de vida ou satisfação dos doentes (Furness e col., 2013).

Em jeito de conclusão, podemos afirmar que, nos doentes com alguma reserva glandular salivar ainda funcional, portadores de comorbilidades que contra-indiquem o tratamento com terapêuticas farmacológicas sistémicas ou nos quais os resultados clínicos das terapias convencionais sejam limitados, a identificação de medidas alternativas para a estimulação da produção de saliva pode fornecer uma estratégia de abordagem útil nestes casos (Furness e col., 2013).

I.3.3. Novas opções alternativas de tratamento e perspetivas futuras

Nos últimos anos, vários esforços têm sido realizados no sentido de desenvolver técnicas que permitam restaurar e recuperar a capacidade funcional das glândulas salivares, cujos tecidos são drasticamente afetados pela radiação ionizante incluída nos tratamentos oncológicos. Inovadoras investigações são necessárias nas áreas da reparação dos tecidos, regeneração glandular ou prevenção dos danos nas glândulas salivares, por forma a aumentar a qualidade de vida dos doentes sobreviventes ao cancro (Vissink e col., 2010). A terapia genética, a medicina regenerativa através da transplantação de células estaminais e a engenharia tecidual são, provavelmente, as mais relevantes ferramentas neste campo (Kagami e col., 2008; Vissink e col., 2015; Galvão-Moreira e col., 2016).

As terapias de modificação genética começam a perspetivar-se como opções futuras no tratamento de alguns doentes com hipofunção das glândulas salivares. Os estudos

pioneiros levados a cabo por uma equipa liderada por Baum, focaram-se no desenvolvimento de uma estratégia de transferência de genes que permitisse a secreção de fluidos das células epiteliais não afetadas pela radiação (Baum e col., 1999a; Baum e col., 1999b; Baum e col., 2002; Baum e col., 2004; Baum e col., 2006; Baum e col., 2009). Os investigadores perceberam que as células ductais poderiam servir como células secretoras de água, se existisse uma via para o seu transporte nas membranas celulares. Esta abordagem baseou-se na utilização das aquaporinas-1 (ou *human aquaporin-1*, hAQP1), proteínas de canais de água que podem facilitar o movimento de água em resposta a um gradiente osmótico, de forma extremamente rápida. A expressão de hAQP1 em células nas quais habitualmente não são encontradas, pode originar um enorme aumento do movimento de água osmoticamente produzido (He e col., 1998).

Estes pressupostos foram testados em vários estudos em modelo animal, utilizando um vetor viral codificado recombinante (ou *recombinant serotype 5 adenoviral vector encoding hAQP1*, AdhAQP1), colocado nas glândulas salivares principais pela introdução de uma cânula através do orifício do canal excretor. Em 1997, Delpont e colaboradores observaram um aumento dos fluxos salivares em ratos após a transferência do AdhAQP1 para as glândulas submandibulares previamente irradiadas, por comparação com os animais do grupo controlo, 83,6% e 36,1%, respetivamente (Delpont e col., 1997; Delpont e col., 1998). Dois anos depois, O'Connell e colaboradores testaram a aplicação do mesmo vetor viral nas parótidas de macacos Rhesus adultos (*Macaca mulatta*), irradiados com uma dose única de 10 Gy. A administração intraductal do AdhAQP1 foi executada 19 semanas após a irradiação e as sialometrias foram realizadas 3, 7 e 14 dias depois. Os resultados foram inconsistentes, tendo apenas dois dos quatro macacos expostos ao vetor revelado um aumento dos fluxos salivares comparativamente com os animais de controlo (O'Connell e col., 1999). Em 2005, Shan e colaboradores escolheram os porcos miniatura como modelo animal para a injeção de AdhAQP1 nas parótidas, dezasseis semanas após a irradiação. Ao fim de 3 dias depois da administração do vector, os fluxos salivares parotídeos aumentaram para cerca de 81% dos níveis pré-irradiação, não tendo sido observadas diferenças nos animais tratados com vector placebo, com valores de 30% (Shan e col., 2005).

Encorajados por estes resultados promissores, Baum e colaboradores desenvolveram um ensaio clínico em humanos para determinar se a estratégia de transferência de cDNA

hAQP1 que codifica as aquaporinas é efetiva no aumento da secreção salivar em doentes com hipofunção das parótidas induzida pela radioterapia. Testaram a eficácia biológica e a segurança desta técnica em 11 doentes. Ao fim de 42 dias, resultados objetivos de aumento dos fluxos salivares foram registados em 6 indivíduos, 5 dos quais experimentaram também melhorias nas queixas subjetivas de xerostomia (Baum e col., 2012). As respostas tardias foram avaliadas ao fim de 3 a 4,7 anos depois, em 5 doentes que participaram no estudo original, tendo, todos eles, reportado benefícios (Alevizos e col., 2017).

Para além da transferência de genes que codificam as aquaporinas, também têm sido estudadas outras proteínas, nomeadamente a proteína cotransportadora de sódio, potássio e cloreto (*Na-K-Cl cotransporter*, NKCC), que participa no transporte ativo destes elementos para o interior das células, bem como a proteína quinase C (*protein kinase C*, PKC). Arany e colaboradores sugerem que um sistema baseado em nanopartículas siRNAs pode modular a expressão de genes com eventual capacidade para proteger as glândulas submandibulares dos efeitos da radiação ionizante em ratos (Arany e col., 2013).

O fácil acesso intraoral aos ductos das parótidas e submandibulares através de técnicas convencionais de canulação, pode permitir a introdução de vetores virais e não virais no interior das glândulas, com vantagens comparativamente à administração sistémica por via endovenosa (O'Connell e col., 1995; O'Connell e col., 1996; Kagami e col., 1996; Delporte e col., 1998). Diversas investigações têm demonstrado o potencial das glândulas salivares como alvo para a genoterapia sistémica, dadas as suas características biológicas e físicas que oferecem oportunidades únicas para o sucesso desta terapia (Baum e col., 2002; Zufferey e Aebischer, 2004). Estas pesquisas científicas colocam a hipótese da transferência de genes para o interior das glândulas salivares poder permitir uma secreção de proteínas para a saliva ou para a corrente sanguínea, estável a longo prazo, com fins terapêuticos (Kagami e col., 2008). Foram já, nos últimos anos, realizados vários estudos em ratos testando a aplicação nos ductos glandulares de vetores codificadores de diferentes proteínas, designadamente a α 1-antitripsina (*α 1-antitrypsin*, α 1-HT), a hormona do crescimento (*growth hormone*, GH) e a eritropoietina (*erythropoietin*, EPO), entre outros (Kagami e col., 1996; He e col., 1998; Voutetakis e col., 2004; Voutetakis e col., 2005).

Como sabemos, as glândulas salivares produzem e secretam uma larga variedade de elementos que desempenham um importante papel na manutenção da integridade e

homeostase dos tecidos da cavidade oral e do trato gastrointestinal superior. Estudos têm demonstrado que proteínas transgênicas podem ser secretadas para a saliva com propósitos terapêuticos como, por exemplo, a histamina 3 (*histatin 3*, HTN3), que é um polipéptido com ação antifúngica capaz de destruir a *Candida albicans* (O'Connell e col., 1996), mas também fatores de crescimento e citoquinas, como o fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), o fator de crescimento dos queratinócitos (*keratinocyte growth factor*, KGF) ou a interleucina 11 (*interleukyn 11*, IL 11), entre outros (Palomino e col., 2000; Sonis e col., 2000; Dorr e col., 2001; Baum e col., 2004).

As terapêuticas regenerativas em medicina têm sofrido uma exponencial evolução nas últimas décadas. Relativamente às glândulas salivares, tem sido proposto que a transplantação de células estaminais provenientes de tecidos destas glândulas, em doentes irradiados da cabeça e pescoço, pode regenerar a sua função, através da diferenciação das células transplantadas em células funcionantes da estrutura glandular (Sciubba e Goldenberg, 2006; Nevens e Nuyts, 2016). Estas células progenitoras ou estaminais podem ser recolhidas das glândulas salivares antes do início do tratamento com a radioterapia, sendo implantadas novamente depois da conclusão da irradiação, por forma a repovoar as zonas das glândulas lesadas pela radiação (Vissink e col., 2015; Galvão-Moreira e col., 2016).

Em 2008, Lombaert e colaboradores descobriram uma população de células c-Kit⁺ com a capacidade de reparar os danos nas glândulas salivares induzidas pela radiação em roedores. *In vitro*, células provenientes desta cultura foram capazes de se diferenciar em todas as linhagens celulares das glândulas salivares, originando células dos ductos e dos ácinos produtoras de mucina e amilase. Já *in vivo*, três meses depois da transplantação, estas células foram capazes de regenerar completamente as glândulas submandibulares previamente irradiadas, recuperando a sua morfologia e função, com um aumento do número de células acinares e dos fluxos de secreção salivar (Lombaert e col., 2008). Este marcador de células estaminais c-Kit também está presente em células das glândulas submandibulares e parótidas humanas, que revelaram *in vitro* capacidade para autorrenovação e diferenciação, deixando prever uma eventual aplicação clínica desta terapia regenerativa em humanos (Lombaert e col., 2008; Nanduri e col., 2013; Pringle e col., 2016).

Células estaminais derivadas da medula óssea são, também, potenciais candidatas para o tratamento de doentes com hipofunção das glândulas salivares, aproveitamento vários eventuais mecanismos positivos para a restauração da função salivar, como o efeito parácrino, angiogénico ou de diferenciação celular. Estudos realizados em modelo animal sugerem que a transplantação de células estaminais derivadas da medula óssea para as glândulas salivares previamente irradiadas, contribuiu para recuperar a sua morfologia microscópica e capacidade funcional, com diminuição do número de células apoptóticas e aumento da densidade de microvasos sanguíneos (Lin e col., 2011; Lim e col., 2013).

O conhecimento científico atual mostra que a radiosensibilidade das glândulas salivares está, sobretudo, associada à duplicação das células acinares, como acontece noutros órgãos como o fígado ou o pâncreas, nos quais as principais ferramentas de crescimento, renovação e regeneração celular, não são baseadas em células estaminais (Aure e col., 2015). No entanto, o papel das células progenitoras ou estaminais merece mais investigação, uma vez que existem estudos que mostram a diminuição do risco de desenvolvimento de xerostomia em doentes cujas zonas das glândulas parotídeas que contém estas células foram poupadas pela radiação (van Luijk e col., 2015; Nevens e Nuyts, 2016).

A terceira grande terapia com boas perspectivas de aplicação no tratamento das disfunções salivares é a engenharia tecidual. De facto, os progressos alcançados no desenvolvimento de novos biomateriais e no campo das culturas celulares, têm permitido a regeneração de tecidos glandulares. Ozdemir e colaboradores publicaram em 2016 um trabalho com investigações *in vitro* e *ex vivo* de culturas de células, explorando diversas estratégias baseadas em biomateriais para a regeneração tecidual das glândulas salivares (Ozdemir e col., 2016). Ogawa e colaboradores realizaram um estudo em ratos com transplantação ortotópica de um gérmen de glândula submandibular resultante de bioengenharia, usando um método plástico de conexão de tecido interepitelial, tendo obtido a regeneração de glândulas salivares, que se mostraram funcionantes após estimulação com pilocarpina e agentes gustativos (Ogawa e col., 2013b).

Atendendo ao facto dos efeitos da radiação ionizante sobre as glândulas salivares serem eminentemente irreversíveis, a aposta em estratégias preventivas adquire extrema importância. Incluem-se, aqui, a optimização da técnica de radioterapia para destruição do

alvo tumoral mas com efetiva preservação dos órgãos adjacentes ao tumor, e a utilização de agentes de radioproteção antes e durante o tratamento oncológico (Vissinki e col., 2015; Galvão-Moreira e col., 2016).

As técnicas de radioterapia que utilizem prótons, partículas com carga positiva, em vez dos fótons correntemente usados, parecem ser promissoras na preservação das glândulas salivares, o que permite uma melhor distribuição da dose, minimizando a exposição dos tecidos normais e reduzindo, assim, a xerostomia aguda e tardia nestes doentes (Vissinki e col., 2015). Por outro lado, uma vez que os danos no parênquima glandular são dependentes da dose de radiação a que este é exposto, a radioterapia de intensidade modulada tem vindo a ser amplamente implementada, pois permite uma dose elevada no foco do tumor, diminuindo a irradiação dos tecidos adjacentes. Mais, como o volume de tecidos irradiados desempenha um importante papel nos resultados negativos, todas as glândulas salivares devem ser, sempre que possível, poupadas à exposição desnecessária de radiação (Haddad e Shin, 2008). No entanto, apesar da limitação das estruturas glandulares que recebem doses elevadas de radiação diminuir a severidade da xerostomia subsequente, a redução da dose de radiação aplicada às parótidas ou às submandibulares pode originar fracassos locorregionais no controlo de doentes com envolvimento bilateral dos nódulos linfáticos, podendo ainda envolver riscos devido à proximidade de estruturas como a base da língua e as amígdalas, zonas ricas em tecido linfóide (Wang e col., 2011).

No futuro, o desenvolvimento de novos fármacos radioprotetores deverá ser uma realidade, uma vez que, os agentes citoprotetores atualmente disponíveis, como a amifostina, apresentam elevada toxicidade e algumas incertezas relativamente à eventual proteção tumoral (Vissink e col., 2015). Algumas investigações têm sugerido a utilização do tempol (*4-Hydroxy-TEMPO*) como agente de radioproteção, dada a sua capacidade de eliminar os radicais livres derivados do oxigénio induzidos pela radiação ionizante (Vissink e col., 2010; Liu e col., 2013).

Vários candidatos moleculares têm sido apontados como tendo potencial de radioproteção. A ativação de vias celulares que promovam a sobrevivência das células, a reparação de DNA e o crescimento dos tecidos, estão subjacentes a este efeito protetor, destacando-se os fatores de crescimento tipo insulina (*insulin-like growth factor*, IGF-1),

dos queratinócitos (*keratinocyte growth factor*, KGF) e dos fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF), mas também algumas proteínas envolvidas em vias de sinalização, como a Wnt/ β -catenina (Okazaki e col., 2000; Thula e col., 2005; Braun e col., 2006; Lombaert e col., 2008; Grundmann e col., 2009; Grundmann e col., 2010; Limesand e col., 2010; Zheng e col., 2011; Kojima e col., 2011; Hai e col., 2012; Guo e col., 2014).

Diversas investigações em modelo animal têm testado outros agentes de proteção das glândulas salivares, antes e durante a irradiação. Zang e colaboradores administraram intraperitonealmente a deferroxamina (*deferroxamine*, DFO), um sideróforo bacteriano extraído de *Streptomyces pilosus*, três dias antes e depois da exposição à radiação com 18 Gy. Ficou demonstrado que a deferroxamina aumentou a angiogênese, reduziu a apoptose das células acinares, preservou as células estaminais das glândulas salivares (Sca-1+) e restorou os fluxos de secreção salivar (Zhang e col., 2014).

Também a lidocaína, um agente de estabilização da membrana celular, tem um efeito protetor na capacidade de secreção de água induzida por agonistas muscarínicos em coelhos, para além de preservar a função secretora durante a radioterapia através da proteção do influxo de íons de cálcio nos ácinos, induzido pelo carbacol (Hakim e col., 2012; Su e col., 2013).

A injeção de histamina em ratos reverteu a hipossalivação secundária à radiação, conservando a massa glandular e mantendo a organização estrutural dos grânulos secretores, três dias após a irradiação. Registou-se uma redução da apoptose das células acinares e ductais, bem como uma prevenção da diminuição da proliferação celular provocada pela radiação ionizante, o que conduziu a uma aparência histológica normal, com reduzida atrofia glandular (Medina e col., 2011; Martinel Lamas e col., 2013).

Finalmente, a toxina botulínica foi já proposta como agente de radioproteção. Em 2016, Zeidan e colaboradores testaram o seu efeito em ratos, com injeções prévias à irradiação, tendo concluído que a toxina botulínica regula a secreção de saliva através da inibição da libertação de neuropeptídeos nas terminações nervosas. Os animais tratados apresentaram menor redução do peso das glândulas submandibulares e do fluxo salivar, com preservação das estruturas acinares. A injeção com toxina botulínica também preveniu a infiltração intraglandular de neutrófilos, através da modulação de quimiocinas induzidas pelos lipopolissacáridos (Zeidan e col., 2016).

I.4. QUESTIONÁRIOS DE SAÚDE GERAL E ORAL

As alterações ou condições experienciadas pelos doentes com dimensão predominantemente subjetiva, não podem ser corretamente avaliadas sem recurso a questionários de saúde. Estes constituem ferramentas úteis para o registo e aferição das queixas e autoperceções dos doentes de uma forma rigorosa, objetiva e reprodutível (Slade, 1997; Thomson e col., 1999a). Existem diversos questionários de saúde aplicados na atividade clínica ou comunitária, para avaliação individual ou coletiva dos doentes. No âmbito deste trabalho serão revistos e discutidos os questionários de xerostomia, bem como os de avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde geral e oral.

I.4.1. Avaliação da xerostomia

A xerostomia é definida como a experiência subjetiva de boca seca, percecionada e relatada pelo doente. Esta sensação de secura bucal é o principal sintoma da hipossalialia. Por isso, geralmente, é acompanhada por uma efetiva redução do fluxo salivar, embora, nalguns casos, tal possa não se verificar (Fox e col., 1987; Thomson e col., 1999a). Para além disso, alguns doentes com uma severa redução do fluxo salivar podem nunca desenvolver xerostomia (Sreebny e Vissink, 2010). Apesar da hipossalialia causar maiores efeitos deletérios na saúde oral, a xerostomia pode ter repercussões graves ao nível da saúde geral e da qualidade de vida dos doentes (Hopcraft e Tan, 2010).

A avaliação dos doentes deve incluir não apenas medições do fluxo salivar mas também um registo da intensidade e severidade da xerostomia. Dado o seu caráter iminentemente subjetivo, esta condição só pode ser rigorosamente aferida através da aplicação direta de questionários aos doentes. Diversos estudos têm sido conduzidos no sentido de permitir um efetivo diagnóstico da xerostomia, bem como a criação de instrumentos válidos para a sua quantificação e controlo das medidas terapêuticas aplicadas

(Fox e col., 1987; Thomson e col., 1999a; Thomson e Williams, 2000; Thomson e col., 2011).

O primeiro questionário para avaliação da xerostomia foi proposto em 1987 por Fox e colaboradores e era composto por 4 perguntas relacionadas com a quantidade de saliva e as dificuldades na alimentação e deglutição: (1) *does the amount of saliva in your mouth seem to be too little*, (2) *do you have any difficulty swallowing*, (3) *does your mouth feel dry when eating a meal*, (4) *do you sip liquids to aid in swallowing dry food*. As respostas eram dicotômicas, podendo apenas os doentes responder afirmativa ou negativamente. Estas questões apresentaram uma boa fiabilidade, estando a resposta positiva em todas elas previsivelmente associada a uma verdadeira hipossalivação (Fox e col., 1987).

Um ano mais tarde, Sreebny e Valdiní usaram um questionário sobre os sintomas relacionados com a boca seca e compararam os resultados com os valores dos fluxos salivares obtidos. A pergunta “geralmente sente a boca seca” (*does your mouth usually feel dry*) teve uma sensibilidade de 93%, uma especificidade de 68%, um valor preditivo positivo de 54% e um valor preditivo negativo de 98% para a hipofunção das glândulas salivares. Quando outros sintomas foram tidos em consideração, como a dificuldade em falar ou necessidade de beber água durante a noite, a especificidade subiu para 91% e o valor preditivo positivo para 75% (Sreebny e Valdiní, 1988).

Em 1994, Nahri e colaboradores expandiram os trabalhos anteriormente iniciados por Fox, aplicando um total de 16 perguntas numa população de idosos: 2 questões relacionadas com os comportamentos que evitam ou reduzem a secura bucal, 4 questões sobre dificuldades na fala, deglutição e perceção do gosto dos alimentos, 4 questões relativas a sensações de ardor e queimadura na cavidade oral e 5 questionando a presença de secura noutras áreas do corpo como nos lábios, olhos, cavidade nasal, faringe e pele (Nahri e col., 1994).

O questionário de boca seca ou *dry mouth questionnaire* (DMQ) foi proposto em 1996 por van der Reijden e colaboradores, tendo sido originalmente usado para a avaliação da eficácia de estimulantes e substitutos salivares em doentes com síndrome de Sjögren. É composto por três partes: a primeira com 7 perguntas sobre a sensação de boca seca e as suas implicações no desempenho das atividades diárias, como comer ou dormir; a segunda com 5 perguntas relativas ao uso do substituto ou estimulante salivar; e, finalmente, uma

terceira parte com 8 itens indagando que queixas foram reduzidas com a aplicação do agente salivar (van der Reijden e col., 1996).

Thomson e colaboradores publicaram, em 1999, o questionário mais amplamente usado para avaliação de doentes xerostômicos, o *xerostomia inventory* (XI), composto por 11 perguntas: (1) *my mouth feels dry*, (2) *I have difficulty in eating dry foods*, (3) *I get up at night to drink*, (4) *my mouth feels dry when eating a meal*, (5) *I sip liquids to aid in swallowing food*, (6) *I suck sweets or cough lollies to relieve dry mouth*, (7) *I have difficulties swallowing certain foods*, (8) *the skin of my face feels dry*, (9) *my eyes feel dry*, (10) *my lips feel dry*, (11) *the inside of my nose feels dry* (Thomson e col., 1999a). A escala de resposta usada é multidimensional contínua do tipo Likert, com pontuação de 1 a 5: *never* (1 ponto), *hardly ever* (2 pontos), *occasionally* (3 pontos), *fairly often* (4 pontos) e *very often* (5 pontos). A soma das pontuações dos onze itens resulta num valor representativo da severidade subjetiva da xerostomia, tendo sido mostrado que totais iguais ou superiores a 6 são significativos (Thomson, 2007). Este questionário integra as componentes experiencial e comportamental da xerostomia, associados à auto-perceção dos seus efeitos e manifestações. Tem demonstrado conteúdo aceitável, validade de construção longitudinal e concorrencial, facilidade de compreensão e resposta, e estabilidade temporal, tendo sido cada vez mais utilizado por clínicos e investigadores (Thomson e Williams, 2000). A versão original em inglês deste questionário foi já traduzida e validada para várias línguas, incluindo a portuguesa (Mata e col., 2012).

Posteriormente, o mesmo autor sugeriu a utilização de uma versão resumida do XI ou *summated xerostomia inventory* (SXI), composto por apenas 5 das 11 perguntas originalmente usadas: (1) *my mouth feels dry when eating a meal*, (2) *my mouth feels dry*, (3) *I have difficulty in eating dry foods*, (4) *I have difficulties swallowing certain foods*, (5) *My lips feel dry* (Thomson e col., 2011). A escala de resposta utilizada foi também contínua do tipo Likert, mas apenas com 3 opções de resposta: *never* (1 ponto), *occasionally* (2 pontos), *frequently* (3 pontos). Este questionário tem sido, igualmente, alvo de sucessivos processos de tradução e validação para diversas línguas em todo o mundo. Foram, por exemplo, publicadas as adaptações transculturais do questionário original em inglês para as línguas holandesa e portuguesa (van der Putten e col., 2011; Amaral e col., 2018b).

Em 2001, Pai e colaboradores desenvolveram um questionário para avaliação da disfunção salivar com recurso a um escala visual analógica ou *visual analogue scale* (VAS), composto por 8 itens: (1) *rate the difficulty you experience in speaking due to dryness*, (2) *rate the difficulty you experience in swallowing due to dryness*, (3) *rate how much saliva is in your mouth*, (4) *rate the dryness in your mouth*, (5) *rate the dryness in your throat*, (6) *rate the dryness of your lips*, (7) *rate de dryness of your tongue*, (8) *rate de level of your thirst*. As respostas devem ser registadas numa escala horizontal de 100 mm (Pai e col., 2001).

No mesmo ano, Eisbruch e colaboradores da Universidade de Michigan, elaboraram um questionário que incluía 8 perguntas: (1) *rate your difficulty in talking due to dryness*, (2) *rate your difficulty in chewing due to dryness*, (3) *rate your difficulty in swallowing solid food due to dryness*, (4) *rate the frequency of your sleeping problems due to dryness*, (5) *rate your mouth or throat dryness when eating food*, (6) *rate your mouth or throat dryness while not eating*, (7) *rate the frequency of sipping liquids to aid swallowing food*, (8) *rate the frequency of sipping liquids for oral comfort when not eating*. Originalmente, estes questões eram avaliadas por uma escala tipo Likert, de 1 a 5 pontos: (1) *not at all*, (2) *a little*, (3) *moderately*, (4) *quite a lot*, (5) *very much*. De acordo com este questionário, quanto maior for a xerostomia relatada pelo doente, maior será a pontuação final, podendo variar entre 8 e 40. No entanto, posteriormente, o *University of Michigan Xerostomia Questionnaire* (UM-XQ) passou a ser respondido numa escala contínua de 0 a 10 pontos, cujas pontuações maiores correspondem a maior desconforto associado à secura bucal. A soma de todas as respostas é depois convertida num valor final variando entre 0 e 100 (Eisbruch e col., 2001).

Os mesmos autores, dois anos depois, criaram um esquema de graduação subjetiva, inicialmente testado em doentes xerostómicos após radioterapia da cabeça e pescoço, com 3 graus evolutivos em termos de gravidade das alterações encontradas: (1) *no disability*, (2) *dryness requiring additional fluids for swallowing*, (3) *dryness causing dietary alterations or interference with sleep, speaking, or other activities* (Eisbruch e col., 2003a).

Dirix e colaboradores desenvolveram, em 2007, um questionário de xerostomia ou *xerostomia questionnaire* (XQ), formado por 3 partes distintas. A primeira parte tem 4 itens e avalia o grau de xerostomia, dor, disgeusia e disfagia, numa escala de 0 a 3. A segunda

parte é constituída por 15 perguntas, com 5 opções de resposta, de acordo com o impacto negativo da xerostomia na qualidade de vida dos doentes, sendo a pontuação final obtida subtraindo a soma das respostas a 100. Finalmente, a terceira parte diz respeito a uma escala visual analógica, com 100 mm, em que o 0 corresponde à ausência de xerostomia/com produção normal de saliva e o 100 à presença de xerostomia/sem saliva. Esta escala dever ser convertida num de 4 graus: grau 0 para menos de 24, grau 1 para 25 a 49, grau 2 para 50 a 74 e grau 3 para mais de 75 (Dirix e col., 2007; Dirix e col., 2008).

Em 2008, Alpöz e colaboradores publicaram um sistema de classificação das alterações objetivas dos tecidos orais, o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ). Para além dos fluxos salivares basal e estimulado, o clínico deverá registar 4 parâmetros: o nível da secra dos lábios, a desidratação da mucosa oral, a acumulação de saliva no pavimento bucal e o resultado da palpação das glândulas salivares principais. Os dois primeiros itens variam de 0 a 3, podendo os dois últimos ser classificados com 0 ou 1, perfazendo, portanto, um total máximo de 8 pontos. Esta ferramenta foi inicialmente utilizada para testar a eficácia de um novo agente tópico no alívio dos sintomas de xerostomia em doentes com síndrome de Sjögren (Alpöz e col., 2008).

Beetz e colaboradores da Universidade de Groningen na Holanda propuseram, em 2010, um novo questionário para avaliação da xerostomia induzida pela radioterapia, o *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ). Este foi testado em 315 doentes com cancro, tendo-se revelado um instrumento válido para aferir o impacto das diferentes técnicas de radioterapia nas alterações salivares (Beetz e col., 2010).

Em 2012, Osailain e colaboradores desenvolveram um instrumento de avaliação clínica da secra oral, o *clinical oral dryness score* (CODS). Este foi baseado nos trabalhos publicados no ano anterior, conduzidos no *King's College London Dental Institute*, e que deram origem à escala de Challacombe (Osailain e col., 2011). É composto por 10 aspetos, tendo em conta, sobretudo, o estado de hidratação das mucosas e da saliva produzida, bem como as consequentes alterações nos tecidos da cavidade oral: (1) *mirror sticks to buccal mucosa*, (2) *mirror sticks to tongue*, (3) *saliva frothy*, (4) *no saliva pooling in floor of mouth*, (5) *tongue shows loss of papillae*, (6) *altered gingival architecture/smooth especially anterior*, (7) *glassy appearance to oral mucosa (especially palate)*, (8) *tongue lobulated/deeply fissured*, (9) *cervical caries, more than two teeth*, (10) *mucosal debris on*

palate, excluding under dentures. A pontuação final resulta da soma dos vários itens, numa escala de 0 a 10. O COPS revelou-se útil e fácil de usar para a avaliação clínica da severidade da xerostomia (Osailain e col., 2012).

Finalmente, existe ainda outro instrumento de avaliação subjetiva da xerostomia, o índice de incómodo ou *bother index* (BI). Os doentes são questionados sobre a sua auto-perceção da severidade da xerostomia numa escala de 0 a 10 (Challacombe e Osailain, 2015). Jager e colaboradores exploraram a associação do *clinical oral dryness score* (COPS), do *xerostomia inventory* (XI) e do *bother index* (BI), com as taxas de fluxo salivar, tendo concluído que o uso do COPS, sozinho ou em combinação com um instrumento de medição subjetiva como o XI ou BI, pode ser recomendado para a avaliação clínica de rotina em doentes com hipossalivação (Jager e col., 2018).

Como vimos, ao longo das última décadas, diversos mecanismos de avaliação da disfunção salivar têm sido propostos. Evidência recente sugere que, para além dos índices para registo das alterações observadas pelo clínico, também devem ser utilizados questionários de relato das percepções do doente (Meirovitz e col., 2006).

Atualmente, estão disponíveis vários questionários, constituídos por uma ou por múltiplas perguntas. A utilização de uma única questão pode ser problemática, uma vez que a classificação dos doentes em xerostómicos e não xerostómicos fica limitada a um ponto crítico arbitrário, muitas vezes relacionado com situações específicas do quotidiano, durante as quais os doentes podem experienciar a sensação de boca seca. As taxas de prevalência da xerostomia nas mesmas amostras variam, assim, consoante a pergunta realizada para aferição desta condição (Thomson, 2005; Thomson, 2007). Por outro lado, questionários constituídos por muitas perguntas, criam dificuldades na prática clínica diária, uma vez que implicam muito tempo para o seu completo preenchimento. Assim sendo, as versões curtas apresentam-se como alternativas favoráveis nesses contextos clínicos (Villa e col., 2015b).

A subjetividade da xerostomia obriga a um sistema de questionário usando perguntas discriminativas, com uma escala variável contínua, devendo ser evitados os questionário com respostas dicotómicas. A inexistência de uma instrumento válido para a medição da xerostomia, dificulta a monitorização dos doentes, a avaliação da eficácia dos tratamentos, bem como a implementação de estudos sobre esta disfunção (van der Putten e col., 2011).

I.4.2. Avaliação da qualidade de vida

Em 1948, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu saúde como sendo um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade (WHO, 1948). Esta definição expandida resulta da mudança de paradigma na interpretação médica da doença, do modelo estritamente biológico para a abordagem biopsicossocial (Baiju e col., 2017). Locker, em 1988, defendeu que a saúde é um recurso a que todos devem ter direito para uma vida pessoal, social e económica gratificante e produtiva (Locker, 1988).

Tradicionalmente, a saúde era medida de forma estrita e negativa, com base apenas em indicadores como a morbilidade ou mortalidade, sem valorização de outros aspetos individuais ou comunitários como a incapacidade ou disfunção associadas a doenças, lesões ou outros problemas de saúde. Nos anos 80 do século passado, foram sugeridos mecanismos adicionais de avaliação da saúde, passando o estado de saúde a ser visto pela comunidade de saúde pública como uma construção multidimensional. Algumas dessas variáveis integradas no domínio da saúde incluem a mortalidade infantil ou prematura, a esperança de vida, o estado psicológico, as funções físicas, emocionais e cognitivas, bem como as perceções sobre a saúde no presente e no futuro (Patrick e Erickson, 1993).

Esta definição reformulada de saúde passou a considerar também a qualidade de vida dos doentes. A expressão qualidade de vida (QdV) foi pela primeira vez usada por um economista britânico em 1920, tendo sido, já depois da segunda guerra mundial, transportada para outras áreas incluindo a saúde (Pigou, 1920). Em 1964, o presidente do Estados Unidos da América, Lyndon Johnson, usou publicamente esta expressão ao declarar que “os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos; eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam às pessoas”. Qualidade de vida é um termo popular que transmite um sentido geral de bem-estar, incluindo aspetos de felicidade e satisfação com a vida como um todo. O conceito de bem-estar integra a saúde do corpo e da mente, resultando numa abordagem mais holística da prevenção da doença e da promoção da saúde. Diversos estudos mostram que está intimamente associado com a autoperceção do estado de saúde, longevidade, comportamentos saudáveis, ausência

de doença física e mental, relacionamento interpessoal, produtividade e fatores do ambiente físico e social (Hennessy e col., 1994; Centers for Disease and Control Prevention, 2000).

Em 1993, a OMS definiu qualidade de vida como sendo a percepção do indivíduo da sua posição na vida, no contexto cultural e no sistema de valores com os quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Embora não haja um consenso relativamente ao conceito de qualidade de vida, três aspetos fundamentais foram referidos pelo grupo de especialistas da Organização Mundial de Saúde provenientes de diferentes culturas: a subjetividade, a multidimensionalidade e a presença de dimensões positivas e negativas (WHO, 1993; WHO, 1994).

Quando aplicada num contexto de saúde, falamos de qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS), definida pela OMS como uma construção complexamente afetada pela saúde física dos doentes, bem como pelo seu estado psicológico, nível de independência, relacionamento social, crenças pessoais e suas relações com as características marcantes do ambiente em que vive (WHO, 1995; WHO, 1997). Este amplo conceito diz respeito não só aos aspetos físicos, psicológicos e sociais de bem-estar e independência funcional, mas também à auto-realização pessoal, vida espiritual, sexualidade e capacidade financeira (Gritz e col., 1997).

Em 1997, Locker, alargou o conceito de saúde por forma a incluir a qualidade de vida, explicando que o termo saúde pode ser definido como uma experiência subjetiva de um indivíduo em relação ao seu bem-estar funcional, social e psicológico (Locker, 1997). Segundo este autor, a saúde e a qualidade de vida são conceitos difíceis de definir, complexos e multidimensionais, predominantemente subjetivos, em constante evolução e extremamente variáveis de acordo com os contextos sociais, culturais e políticos. Locker defende que os problemas de saúde podem afetar a qualidade de vida dos doentes, embora as suas consequências não sejam inevitáveis. Prova disso são as pessoas portadoras de doenças crónicas incapacitantes que, muitas vezes, têm uma melhor percepção da sua qualidade de vida que indivíduos saudáveis, mostrando que uma fraca saúde ou a presença de doença não significam necessariamente menor qualidade de vida.

Allison e colaboradores sugeriram o modelo da construção dinâmica (*dynamic construt*) para explicar as questões associadas à qualidade de vida em saúde, defendendo que se trata de um fenómeno sujeito a alterações ao longo do tempo, uma vez que as

atitudes individuais não são constantes, variam com as experiências e são modificadas pelos desafios, expectativas e adaptações (Allison e col., 1997). Isto explica que um doente que refere, num determinado momento, graves problemas decorrentes de dificuldades em alimentar-se devido a dores nos seus dentes, depois de um diagnóstico de cancro oral tratado com cirurgia ou radioterapia, reporte os problemas iniciais como pouco importantes ou irrelevantes.

Taylor e colaboradores, numa revisão conceptual da qualidade de vida relacionada com a saúde em doentes jovens, propõem cinco perspectivas de análise: sociológica, económica, psicológica, filosófica e ética (Taylor e col., 2008).

Assim, a preocupação com o conceito de qualidade de vida surge de um movimento dentro das ciências humanas e biológicas no sentido de valorizar parâmetros mais amplos que o simples controlo de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da esperança de vida. Deste modo, a avaliação da qualidade de vida foi acrescentada nos ensaios clínicos como a terceira dimensão a ser avaliada, para além da eficácia e da segurança do tratamento testado (Fleck e col., 1999). Atualmente, os indicadores de qualidade de vida relacionada com a saúde são ainda usados no planeamento de estratégias de gestão em saúde, bem como em estudos epidemiológicos e na prática médica (Schottenfeld e Fraumeni, 1996; Stewart e Kleihues, 2003; Allen, 2003; Pimentel, 2006; Silveira e col., 2009).

A avaliação da QdVRS é dinâmica e requer avaliações periódicas, devendo fazer-se de forma objetiva e quantitativa (Gouveia-Sobrinho e col., 2001). Inclui todas as áreas de vida e da experiência individual, tendo em conta o impacto da doença e do seu tratamento (Weymuller e col., 2000). Para tal, é importante a escolha de um instrumento de medida com boas características psicométricas, com carácter multidimensional e que seja simples de administrar e de quantificar (Meneses, 2005; Pimentel, 2006; Silveira e col., 2009).

Em 1989, para responder à necessidade de criação de um instrumento válido para a avaliação da qualidade de vida pelo sistema nacional de vigilância da saúde norte-americano, foi iniciado um programa de colaboração na *Division of Adult and Community Health* (DACH) do *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (NCCDPHP), que trabalhou durante vários anos com diversos *Centers for Disease Control* (CDC). Com base na síntese da literatura científica e nos conselhos e contributos dos seus

parceiros de saúde pública, o CDC definiu o conceito de qualidade de vida relacionada com a saúde como a percepção de um indivíduo ou grupo da saúde física e mental ao longo do tempo. Foi então desenvolvido o *CDC Health-Related Quality of Life* (CDC HRQOL-4), assente no *Core Healthy Days Measures*, que avalia a percepção individual do sentido de bem-estar nos últimos 30 dias, através de 4 perguntas: (1) autoavaliação do seu estado de saúde geral, (2) número de dias recentes com problemas de saúde física, (3) número de dias recentes com problemas de saúde mental, (4) número de dias recentes com limitação da atividade normal devido a problemas de saúde física ou mental (CDC, 1993a; CDC, 1993b; CDC, 1994). Dois módulos adicionais ficaram disponíveis posteriormente, sendo cada um constituído por mais 5 perguntas: o *Activity Limitation Module* e o *Healthy Days Symptoms Module*. Quando usados todos em conjunto, estes questionários formam o CDC HRQOL-14 (CDC, 1995; CDC, 1998).

O *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) é um instrumento de avaliação da qualidade de vida desenhado com base nas autopercepções do estado de saúde geral dos doentes. Foi proposto em 1992 por um grupo de trabalho liderado por Ware, em Boston, no âmbito do *Medical Outcomes Study* e *RAND Health Insurance Experiment* (Ware e Sherbourne, 1992). Tal como o SF-12 ou o SF-20, também o SF-36 é uma versão resumida derivada do original que tinha 149 itens, avaliando 8 escalas distintas: funcionamento e desempenho físico, limitações decorrentes de problemas físicos, dor corporal, atividade social, saúde mental e bem-estar psicológico, limitações decorrentes de problemas emocionais, vitalidade (energia e fadiga) e outras percepções associadas à saúde geral (McHorney e col., 1993; McHorney e col., 1994). As respostas são dadas com base nas últimas 4 semanas, através de uma escala tipo *Likert*, obtendo-se uma pontuação final entre 0 e 100. Devido às suas superiores propriedades psicométricas, o SF-36 é altamente recomendado e tem sido extensivamente utilizado em todo o mundo, em contextos de prática clínica, saúde pública e investigação médica (McHorney e col., 1993; McHorney e col., 1994; Ware e col., 1995; McCallum, 1995).

O interesse crescente pelo conceito de qualidade de vida, aliado à sua relevância clínica e à constatação da inexistência de um instrumento de avaliação que privilegiasse uma perspetiva transcultural, conduziu a Organização Mundial de Saúde a reunir em 1995 um grupo de estudo composto por quinze centros. Este grupo de trabalho desenvolveu um

projeto multicêntrico, com o objetivo de estabelecer uma estrutura conceptual internacionalmente aceite e cujo resultado foi a elaboração de um instrumento de medida de qualidade de vida válido e aplicável em diversas culturas, o *World Health Organization Quality of Life-100* (WHO QOL-100). Trata-se de um questionário de auto-avaliação constituído por 100 itens, agrupados em vinte e quatro facetas que, por sua vez, estão incluídas em seis domínios distintos: 1) domínio físico, 2) domínio psicológico, 3) nível de independência, 4) relações sociais, 5) ambiente e 6) aspetos espirituais, religião e crenças pessoais (WHO, 1995; WHO, 1998a). Atualmente, o WHO QOL-100 está disponível em mais de quarenta idiomas diferentes, entre os quais o português do Brasil e de Portugal (Fleck e col., 1999; Vaz Serra e col., 2006a).

Devido à necessidade de utilização de instrumentos curtos e de rápida aplicação, foi desenvolvida a versão abreviada deste questionário, composta apenas por 26 perguntas, o WHO QOL-*bref*. A primeira questão diz respeito à perceção geral da qualidade de vida e a segunda refere-se à satisfação do indivíduo com a própria saúde. As restantes 24 estão divididas em apenas 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e ambiente (WHO, 1998b; Skevington e col., 2004). Este instrumento foi alvo de processos de tradução e validação em todo o mundo (Kluthcovsky e Kluthcovsky, 2009). A versão em português do Brasil foi criada por Fleck e colaboradores, em Porto Alegre, tendo apresentado características psicométricas satisfatórias (Fleck e col., 2000). Uns anos mais tarde, foi também desenvolvida a versão em português de Portugal por investigadores da Universidade de Coimbra (Vaz Serra e col., 2006b; Canavarro e col., 2007).

Em oncologia, o conceito de qualidade de vida tem evoluído ao longo dos anos. Durante muito tempo, a cura e a sobrevivência do doente, em termos de “quantidade de vida”, foram tidas como os principais objetivos dos médicos, afirmando-se como fundamentais critério de sucesso. No entanto, com os avanços dos tratamentos, tem-se assistido a uma maior preocupação com a qualidade de vida dos doentes oncológicos, bem patente com a inclusão deste fator nos critérios de avaliação dos ensaios clínicos, para além das taxas de sobrevivência e de resposta ao tratamento (Donovan e col., 1989; Bjordal e col., 2001). Assim sendo, adicionalmente aos questionários genéricos de qualidade de vida, existem alguns instrumentos de avaliação específicos para oncologia, que permitem analisar o processo oncológico nas suas vertentes clínica e fisiopatológica, mas também em

domínios mais vastos como os psicológicos, sociais, económicos e organizacionais (Meneses, 2005; Pimentel, 2006). Quase todos estão disponíveis e validados para várias línguas, incluindo o português (Bonomi e col., 1996; Montazeri e col., 1999; Arnold e col., 2000; Furia e col., 2005; Vartanian e col., 2006; Nazar e col., 2010; Yang e col., 2012; Chang e col., 2012; Senkal e col., 2012;; Linardoutsos e col., 2013; Tomaszewski e col., 2013).

Alguns destes instrumentos avaliam especificamente a qualidade de vida de doentes com cancro da cabeça e pescoço (Bjordal e col., 2000; Ringas e Bezjak, 2001). Em 1990, a Universidade de Washington elaborou o *University of Washington Quality of Life Questionnaire* (UW-QoLQ), que originalmente continha 9 perguntas (Hassan e Weymuller, 1993). Posteriormente, foram acrescentadas questões de avaliação de qualidade de vida geral, um item para que os doentes escolham os domínios mais importantes e ainda uma questão aberta (Deleyiannis e col., 1997). Em 2000, foi removido o domínio sobre emprego e adicionados itens relacionados com a radioterapia. Finalmente, a versão 4 foi definida em 2001, com a inclusão de dois domínios emocionais, sobre humor e ansiedade, para além dos previamente existentes sobre dor, aparência, atividade, lazer, deglutição, mastigação, fonação, disfunção do ombro, paladar e produção de saliva. É, portanto, composto por 12 questões, com 3 a 5 opções de resposta, num total de 100 pontos (Rogers e col., 2002). É considerado um dos instrumentos mais sucintos, de fácil compreensão e rápida aplicação, demorando os doentes, em média, 5 minutos para completarem o questionário (Gliklich e col., 1997; Weymuller e col., 2001). Em 2006 foi publicada a versão validada deste questionário em português do Brasil (Vartanian e col., 2006).

A *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), desenvolveu o *Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQ-C30), constituído por 30 questões (Aaronson e col., 1993). Incorpora 5 escalas funcionais (avaliação física, de desempenho, cognitiva, emocional e social), 3 escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas ou vómitos), o estado global de saúde e ainda 6 itens para avaliação de problemas adicionais (dispneia, perda de apetite, insónia, dificuldades financeiras, obstipação e diarreia). Um ano depois, foi publicado um módulo específico para oncologia da cabeça e pescoço, o *Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35* (QLQ-H&N35), composto por 35 perguntas, 30 com 4 opções de resposta possíveis numa escala contínua e 5 com respostas binárias, tipo

sim ou não. Avalia 7 domínios, designadamente a dor, a deglutição, o paladar e o olfato, a fala, a alimentação em público, o contato social e a sexualidade, para além de possuir 11 itens para avaliação de problemas dentários ou orais. Os dados obtidos correspondem ao estado do doente na última semana (Bjordal e col., 1994; Bjordal e col., 2000). Posteriormente, foi criado outro módulo suplementar, o *Quality of Life Questionnaire Oral Health 17* (QLQ-OH17), constituído por 17 itens, para avaliação do impacto dos problemas orais e dentários na qualidade de vida de doentes com cancro (Hjermstad e col., 2012).

O *Functional Assessment of Cancer Therapy General* (FACT-G) foi proposto em 1993, sendo constituído por 28 perguntas relativas aos últimos 7 dias, divididas em 4 grupos de bem-estar: dimensão física, social/familiar, emocional e funcional. As respostas são dadas numa escala contínua, de 0 a 4 (Cella e col., 1993). Posteriormente, foi desenvolvido um módulo específico para doentes com cancro da cabeça e pescoço, o *Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck* (FACT-H&N), composto por 12 perguntas (List e col., 1996). O FACT-G e o FACT-H&N são questionários multidimensionais, concisos e de fácil aplicação, com pontuações parciais e globais da qualidade de vida percebida pelos doentes.

Em 2009, um estudo realizado com 102 doentes do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil (IPOPFG), comparou as versões em português do QLQ-C30/QLQ-H&N35 e do FACT-G/FACT-H&N. Os resultados obtidos corroboraram as características psicométricas descritas na literatura, pelo que concluíram que ambos são bons instrumentos de avaliação de qualidade de vida e a sua seleção deverá ter em conta a simplicidade de administração e de interpretação das pontuações (Silveira e col., 2009).

Existem mais dois importantes questionários de avaliação da qualidade de vida concretamente em doentes com cancro da cabeça e pescoço: o *M. D. Anderson Symptom Inventory - Head and Neck* (MDASI-HN) e o *University of Michigan Head and Neck Specific Quality of Life Instrument* (HNQoL). O primeiro é composto por 30 itens, em 3 dimensões: nível de severidade dos sintomas gerais associados, impacto da severidade dos sintomas na vida quotidiana e nível de severidade dos sintomas específicos da cabeça e pescoço (Rosenthal e col., 2007). Já o HNQoL é constituído por 20 perguntas sobre 4 domínios: dor, comunicação, alimentação e estado emocional (Terrell e col., 1997).

A saúde oral não pode ser dissociada da saúde geral e é essencial para a qualidade de vida de um indivíduo (Petersen, 2003). O conceito de qualidade de vida relacionada com a saúde oral (QdVRSO) refere-se às autopercepções especificamente ligadas à saúde oral e inclui os impactos funcionais, sociais e psicológicos das doenças da cavidade oral no bem-estar do indivíduo. É uma avaliação multidimensional do funcionamento e bem-estar oral do paciente (Locker, 1997).

Em 1988, Locker propôs um modelo baseado no modelo de organização conceptual (*conceptual framework*) para explicar as consequências biológicas, comportamentais e psicossociais das doenças orais. Trata-se de uma adaptação do modelo da doença e das suas consequências, tendo como base a *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps* (ICIDH), adotado em 1980 pela OMS (WHO, 1980). A deficiência (*impairment*) inclui os aspectos físicos da saúde, a incapacidade (*disability*) define a perda de capacidade funcional devido a um órgão deficiente e a desvantagem (*handicap*) mede as consequências sociais e culturais de uma incapacidade ou deficiência. As doenças provocam deficiências e limitações funcionais, tornando, consequentemente, o indivíduo incapacitado física ou psicologicamente, ficando em desvantagem na sociedade. Este modelo de Locker fornece uma base teórica de exploração empírica das relações entre as várias dimensões da saúde e da saúde oral (Locker, 1988).

Dois anos depois, a partir dos trabalhos de Locker, Patrick e Bergner propuseram sete dimensões da qualidade de vida: a incapacidade física, a incapacidade social, a limitação funcional, a dor física, o desconforto psicológico e a desvantagem (Patrick e Bergner, 1990). Para Gilbert, a qualidade de vida relacionada com a saúde oral compreende componentes como a dor e o desconforto, a limitação funcional, a desvantagem e a auto-percepção do estado de saúde oral (Gilbert, 2005).

Os problemas de saúde oral podem ter um impacto negativo no desempenho das atividades quotidianas e na qualidade de vida dos doentes, um vez que influenciam a forma como os indivíduos se alimentam, crescem, comunicam e socializam (Locker, 1997). Um relatório da OMS reconhece que as doenças orais podem causar dor, sofrimento, constrangimentos psicológicos, isolamento, privação ou exclusão social (Gomes e Abegg, 2007). Estão descritos diversos fatores que podem influenciar a qualidade de vida relacionada com a saúde oral, designadamente fatores sociodemográficos (idade, género,

estado civil e níveis socioeconómico e educacional), indicadores clínicos (cárie dentária, doença periodontal, perda dentária, xerostomia e necessidade de tratamento dentário), fatores relacionados com a reabilitação protética (por exemplo o uso de prótese removível, bem como o tipo e qualidade das próteses), fatores psicossociais e de saúde geral (Locker, 1997; Slade e col., 1998).

Os métodos tradicionais para avaliação da condição da saúde oral eram limitados e baseados apenas em elementos clínicos ou critérios normativos, não considerando os aspetos funcionais e psicossociais envolvidos (Allen, 2003). Revelavam, por isso, pobre relação com o reconhecimento individual da qualidade de vida relacionada com a saúde oral (Slade e col., 1998). Para além da presença ou ausência de doença, é importante ter em conta as autoperceções da saúde dos pacientes, interpretando-as e contextualizando-as na sua vida diária (Silva, 1999; Locker e Allen 2007). Isto permite também uma melhor promoção da saúde e desenvolvimento de programas preventivos e de investigação médica mais eficazes (Locker, 1995; Fitzpatrick e col., 1992). Por outro lado, a avaliação da sua própria qualidade de vida e da satisfação com a sua saúde é, por vezes, marcadamente diferente da opinião dos profissionais de saúde (Slevin e col., 1988).

Assim sendo, com o objectivo de avaliar as implicações funcionais, sociais e psicológicas das alterações da cavidade oral e minimizar os efeitos da avaliação subjetiva, foram desenvolvidos indicadores da qualidade de vida relacionada com a saúde oral. Estes instrumentos foram criados para complementar os indicadores clínicos usados rotineiramente e facilitar a colheita de dados a nível populacional e individual, para que se possa utilizar essa informação em programas educativos, preventivos e curativos. Um índice que seja válido, contínuo, reproduzível e fácil de ser utilizado é desejável, de modo a facilitar a estimativa da prevalência das doenças orais e permitir o melhor custo benefício da aplicação de medidas. Além disso, pode proporcionar um conhecimento do impacto psicossocial das doenças orais (Locker, 1997; Slade e col., 1998; Allen, 2003; Bettie, 2015).

Em 1981, Bergner e colaboradores utilizaram o *Sickness Impact Profile* (SIP) para medir a condição de saúde oral dos doentes. Trata-se de um instrumento inespecífico de saúde geral, com pouca sensibilidade para os problemas orais. Era composto por 136 itens e 12 subescalas, que incluíam, por exemplo, aspetos relacionados com o sono, a alimentação,

o trabalho, o recreio, a interação social, a comunicação e os comportamentos emocionais e afetivos, percebidos e registados pelos profissionais de saúde (Bergner e col., 1981).

O primeiro questionário específico para avaliação da saúde oral descrito na literatura foi o *Social Impacts of Dental Disease* (SIDD), criado por Cushing e colaboradores em 1986, a partir do modelo de saúde baseado em aspetos físicos, sociais e psicológicos proposto poucos anos antes (Wolinsky e Wolinsky, 1981). Esta ferramenta media a insatisfação gerada pelos problemas orais nos doentes, bem como o seu impacto social. Este índice ajuda a avaliar fatores comportamentais como a vulnerabilidade e as dimensões motivacional e preventiva. Os aspetos sociais e psicológicos das doenças da cavidade oral eram divididos em 5 categorias, designadamente as restrições alimentares, as limitações na comunicação, a dor, o desconforto e a estética. Todas eram medidas de 0 a 5, excepto o desconforto que variava apenas entre 0 e 4 (Cushing e col., 1986).

O *Geriatric Oral Health Assessment Index* (GOHAI) foi desenvolvido para medir o grau de impacto psicossocial associado às doenças orais em idosos, bem como os problemas funcionais reportados pelos doentes. No estudo piloto publicado em 1990, o GOHAI era composto por 36 itens (Atchison e Dolan, 1990). No entanto, atualmente apenas são aplicadas 12 perguntas, cujas respostas são dadas numa escala tipo *Likert*, de 0 (nunca) a 5 (sempre), pelo que o resultado final varia entre 0 e 60 pontos. O termo geriátrico foi, entretanto, substituído por geral, designando-se por *General Oral Health Assessment Index*. Em 2013 foi publicada a tradução e validação da versão portuguesa do GOHAI (Carvalho e col., 2013).

O *Oral Health Quality of Life* (OHQoL), elaborado em 1991, relaciona a saúde oral com a qualidade de vida dos doentes, usando questões focadas, sobretudo, nas atividades quotidianas, relacionamento social e problemas de comunicação (Stewart e Ware, 1992).

Em 1993, foi proposto o *Dental Impact Profile* (DIP), para avaliação do impacto do estado dos dentes e da boca na vida das pessoas, composto por 25 perguntas sobre o efeito positivo ou negativo da dentição em diversas atividades diárias, divididas em 4 escalas: alimentação, bem estar, relações sociais e sexualidade (Strauss e Hunt, 1993).

O *Subjective Oral Health Status Indicators* (SOHSI) foi desenvolvido em 1994 no Canadá, com base na teoria da organização conceptual da saúde proposta por Locker em 1988 (Locker e Miller, 1994). Tal como o *Social Impacts of Dental Disease* e o *Geriatric*

Oral Health Assessment Index, o SOHSI avalia as repercussões funcionais e sociais das doenças orais na qualidade de vida dos doentes. Para além de uma escala de avaliação do impacto psicossocial, este questionário integra ainda índices sobre a capacidade de mastigação, a dor orofacial e outros sintomas orais (Locker e Grushka, 1987; Leake, 1990).

Slade e Spencer publicaram em 1994 o *Oral Health Impact Profile* (OHIP), um dos questionários mais utilizados em todo o mundo para avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde oral (Slade e Spencer, 1994). É baseado na *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps* (ICIDH) da OMS e na teoria de organização conceptual proposta por Locker (WHO, 1980; Locker, 1988). É constituído por 49 perguntas, divididas em 7 domínios: limitação funcional (*functional limitation*), dor física (*physical pain*), desconforto psicológico (*psychological discomfort*), incapacidade física (*physical disability*), incapacidade psicológica (*psychological disability*), incapacidade social (*social disability*) e desvantagem (*handicap*). As respostas são dadas numa escala contínua do tipo Likert com pontuação de 0 a 4: *never* (0 pontos), *hardly ever* (1 ponto), *occasionally* (2 pontos), *fairly often* (3 pontos) e *very often* (4 pontos). Entretanto, diversos autores realizaram a validação deste questionário para outras línguas que não o inglês. Por exemplo, em 2006 foi publicada a versão em português do Brasil (Pires e col., 2006).

Mais tarde, Slade apresentou uma versão reduzida do OHIP-49, com catorze questões, através de uma análise de regressão (Slade, 1997). Designou-a por OHIP-14 e realizou a sua validação para uma população idosa do sul da Austrália. Esta versão inclui apenas 2 perguntas para cada uma das 7 dimensões descritas na versão longa original e as respostas devem ser dadas tendo em conta o mês anterior ao questionário: (1) *have you had trouble pronouncing any words*, (2) *have you felt that your sense of taste has worsened*, (3) *have you had painful aching in your mouth*, (4) *have you found it uncomfortable to eat any foods*, (5) *have you been self-conscious*, (6) *have you felt tense*, (7) *has your diet been unsatisfactory*, (8) *have you had to interrupt meals*, (9) *have you found it difficult to relax*, (10) *have you been a bit embarrassed*, (11) *have you been a bit irritable with other people*, (12) *have you had difficulty doing your usual jobs*, (13) *have you felt that life in general was less satisfying*, (14) *have you been totally unable to function*. Em 2005, esta versão

mais curta do OHIP foi validada para português do Brasil e, mais recentemente, para português de Portugal (Oliveira e Nadanovsky, 2005; Amaral e col., 2018a).

O *Oral Health Quality of Life Inventory* (OHQoLI) foi apresentado em 1997, a partir do *Quality of Life Inventory* (QoLI) desenvolvido três anos antes (Frisch, 1994; John e Cornell, 1997). Consiste em 15 itens sobre a satisfação dos doentes com a sua saúde oral, bem como a sua perceção da importância de um bom estado funcional. O QoLI totaliza 66 itens, incluindo ainda 40 sobre dor e 9 sobre nutrição.

Tal como o *Oral Health Impact Profile* (OHIP), também o *Dental Impact on Daily Living* (DIDL) e o *Oral Impacts on Daily Performances* (OIDP) são baseados na *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps* (ICIDH) da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1980). O DIDL é constituído por 36 questões divididas em 5 escalas sobre o conforto, aparência, dor, desempenho e restrições alimentares. Os resultados são codificados da seguinte forma: +1, impacto positivo; 0, impacto não totalmente negativo; -1, impacto negativo (Leao e Sheiham, 1996).

O *Oral Impacts on Daily Performances* (OIDP) quantifica o impacto dos problemas orais no desempenho de oito atividades diárias, designadamente alimentação e gustação dos alimentos, fonação e comunicação verbal, higiene oral, dormir e descansar, sorrir e mostrar dentes sem embaraço, atividade profissional e, finalmente, relacionamento e contacto social. As respostas são dadas com base nos últimos seis meses, para avaliar a frequência e a severidade do impacto, variando entre 0 (nunca/nenhuma) e 5 (sempre/severa). A pontuação final é calculada multiplicando os valores da frequência pelos da severidade e somando todos os itens (Adulyanon, 1996; Adulyanon e Sheiham, 1997).

Como vimos, a perda de dentes tem um efeito negativo na saúde geral dos doentes, no seu bem-estar e no comportamento psicossocial, devido, sobretudo, à alteração da dieta na sequência da diminuição da capacidade mastigatória, à perda de conforto e à menor tendência para a interação social. A restauração e a substituição dentária reduz estes impactos negativos e aumenta a qualidade de vida dos doentes. O sucesso de qualquer tratamento oral depende da eliminação das queixas associadas e do restabelecimento da atividade funcional do doente após a intervenção (Ilhan e col., 2014; Sivakumar e col., 2014; Zenthöfer e col., 2014).

Finalmente, existem questionários que avaliam especificamente a qualidade de vida em doentes com xerostomia. O mais relevante é o *Xerostomia-Related Quality of Life Scale* (XeQoLS), proposto por investigadores da Universidade de Michigan (Hensen e col., 2001). É composto por 15 itens e mede o impacto da disfunção das glândulas salivares e da xerostomia nos quatro principais domínios de qualidade de vida relacionada com a saúde oral: a função física, a função pessoal e psicológica, a função social e os aspetos relacionados com a dor e o desconforto. Com base nos últimos sete dias, os doentes devem responder às seguintes perguntas: (1) *my mouth/throat dryness limits the kinds or amounts of food I eat*, (2) *my mouth/throat dryness causes discomfort*, (3) *my mouth/throat dryness causes a lot of worry or concern*, (4) *my mouth/throat dryness keeps me from socializing*, (5) *my mouth/throat dryness makes me uncomfortable when eating in front of other people*, (6) *my mouth/throat dryness makes me uncomfortable speaking in front of other people*, (7) *my mouth/throat dryness makes me nervous*, (8) *my mouth/throat dryness makes me concerned about the looks of my teeth*, (9) *my mouth/throat dryness keeps me from enjoying life*, (10) *my mouth/throat dryness interferes with my daily activities*, (11) *my mouth/throat dryness interferes with my intimate relationships*, (12) *my mouth/throat dryness has a bad effect on tasting food*, (13) *my mouth/throat dryness reduces my general happiness with life*, (14) *my mouth/throat dryness affects all aspects of my life*, (15) *if you were to spend the rest of your life with mouth/throat dryness just the way it is now, how would you feel about this?*. Cada questão tem cinco respostas possíveis: *not at all*, *a little*, *somewhat*, *quite a bit* e *very much*. Para a última pergunta, as opções de resposta são diferentes: *delighted*, *mostly satisfied*, *mixed (equally satisfied/dissatisfied)*, *mostly dissatisfied* e *terrible*. Este instrumento foi recentemente validado para português (Lourenço, 2017).

De um modo genérico, os instrumentos de medição de qualidade de vida avaliam a satisfação dos doentes com a sua saúde geral ou oral. Muitos foram já validados em diferentes contextos, tendo sido aplicados em grupos de diferentes idades e afinidades populacionais. Estes instrumentos devem ser de fácil compreensão e rápida administração, podendo o seu preenchimento ser feito presencialmente ou através de entrevista telefónica. A grande limitação de alguns questionários deve-se ao facto de serem apenas baseados nas autopercepções relatadas pelos doentes, obtendo-se exclusivamente uma medição subjetiva da sua experiência face à doença ou aos tratamentos implementados (Bettie e col., 2015).

I.5. JUSTIFICAÇÃO E RACIONALIZAÇÃO PARA O ESTUDO

A saliva é uma das substâncias mais versáteis produzidas pelo corpo humano, responsável pelo cumprimento de múltiplas funções importantes para a manutenção de uma boa saúde oral e geral (Ship e col., 1991; Amerogen e Veerman, 2002; Almeida, 2007). A etiologia da hipofunção salivar é diversificada, destacando-se as doenças sistêmicas com repercussão no tecido glandular, como a síndrome de Sjögren, e os efeitos adversos dos tratamentos médicos, principalmente a farmacoterapia e a radioterapia (Plemons e col., 2014; Saleh e col., 2015).

A xerostomia nem sempre está associada a uma efetiva redução da quantidade de saliva produzida. É imperativo o reconhecimento e distinção dos doentes que apenas apresentam sintomas de boca seca, daqueles que têm uma evidente hipossialia. Estabelecido corretamente o diagnóstico, é necessário determinar qual o esquema terapêutico mais apropriado para cada situação concreta (Navazesh e col., 1992; Napeñas e col., 2009; Villa e col., 2015b).

Um efetivo tratamento da disfunção salivar é importante para melhorar a qualidade de vida dos doentes com xerostomia e minimizar as consequências da hipossialia nos tecidos da cavidade oral. Atualmente, e apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos celulares e bioquímicos básicos associados à perda de função das glândulas salivares em doentes com cancro da cabeça e pescoço tratados com radioterapia, as opções para a sua abordagem clínica permanecem, ainda, largamente limitadas às terapêuticas paliativas, permitindo apenas eliminar os sintomas durante um breve período de tempo (Shiboski e col., 2007; Jensen e col., 2010b).

Como vimos, o substantivo tratamento destes doentes pode ser, verdadeiramente, difícil e desafiante. Para indivíduos com sintomas ligeiros de xerostomia, a ingestão frequente de líquidos ou a sucção de cubos de gelo pode ser suficiente para promover uma resolução das queixas, juntamente com a redução ou evicção de produtos irritantes, como o álcool, o tabaco, a cafeína e alimentos quentes, ácidos e picantes (Hopcraft e Tan, 2010; Visvanathan e Nix, 2010). A aplicação de substitutos salivares pode produzir um alívio a curto prazo, durante as horas do dia, enquanto o doente está acordado (Feminano, 2008). A

estimulação salivar através de agentes químicos ou mecânicos (estímulos gustativos ou mastigatórios), pode ser apropriada para doentes com algum grau de disfunção das glândulas salivares, mas com capacidade funcional residual (Porter e col., 2004). Finalmente, o uso de farmacoterapias estimulantes sistémicas é efetiva no aumento da produção salivar (Davies e Shorthose, 2007). No entanto, estes tratamentos estão associados a diversas reações secundárias relevantes, podendo estar contra-indicados em doentes com patologia crónica pulmonar, cardiovascular ou renal (Fedele e col., 2008).

Neste contexto, as terapêuticas com estimulantes salivares tópicos, geralmente desprovidos de efeitos adversos, têm potencial de melhorar a qualidade de vida dos doentes, para além de contribuírem para manter uma boa saúde oral, reduzindo o risco de patologia oral ou dentária adicional. De facto, o tratamento paliativo da xerostomia com sialogogos de ação tópica assume-se como uma relevante ferramenta, pela sua putativa eficácia, não acompanhada dos inevitáveis efeitos secundários de alguns fármacos. Contudo, a literatura referente à sua utilização é escassa e normas de orientação clínica baseadas em evidência científica de qualidade não podem ser estabelecidas sem que mais estudos independentes sejam realizados (Furness e col., 2011).

O uso de estimulantes salivares também tem sido advogado noutras situações não patológicas, como por exemplo no desporto, podendo ser particularmente útil na presença de hipossialia decorrente da desidratação provocada por prolongada e intensa atividade física (Holbrook e col., 2003; Horswill e col., 2006; Lussi e Jaeggi, 2006).

Esta classe de produtos é, tradicionalmente, representada por comprimidos de natureza ácida, com particular destaque para o ácido cítrico. No entanto, alguns estudos mostram que estes agentes apresentam algum potencial erosivo intrínseco (Featherstone e Lussi, 2006; Jensdottir e col., 2006; Gambon e col., 2007). Por isso, mais recentemente, têm sido lançados novos produtos compostos por ácidos menos fortes, como o ácido málico. A racionalização para a sua utilização é a de que estes ácidos fracos conseguem o mesmo efeito estimulatório, sem causar uma diminuição tão acentuada do pH salivar. Para a redução do potencial erosivo e cariogénico contribui ainda a presença de xilitol e de flúor (van Loveren, 2004; Chunmuang e col., 2007; Hove e col., 2006; Hove e col., 2007a; Hove e col., 2007b; Hove e col., 2008; Wiegand e col., 2008; Mata e col., 2009; Marques e col., 2011).

A erosão dentária é, habitualmente, definida como o desgaste químico dos tecidos dentários duros sem envolvimento da ação bacteriana (Eccles e Jenkins, 1974). A sua etiologia é multifatorial e pode ser dividida em causas intrínsecas e extrínsecas, de acordo com a origem dos ácidos envolvidos no processo (Gandara e Truelove, 1999). Nas primeiras incluem-se a exposição da cavidade oral ao conteúdo gástrico devido a alterações do trato gastrointestinal, como o refluxo gastroesofágico, ou resultante de vômitos recorrentes associados, por exemplo, à bulimia ou anorexia nervosa (Eccles, 1978; Knewitz e Drisko, 1988; Pace e col., 2008). Os fatores extrínsecos dizem respeito ao uso incorreto ou consumo abusivo de alimentos ou bebidas ácidas, de alguns medicamentos (como o ácido acetilsalicílico ou a vitamina C), produtos de higiene oral e, ainda, substitutos ou estimulantes salivares (Giunta, 1983; Meurman e Murtomaa, 1986; Asher e Read, 1987; Zero, 1996; Johansson, 2002; Dugmore e Rock, 2004; Hara e Zero, 2008).

Apesar de estar demonstrada uma forte ligação entre a erosão dentária e a exposição a ácidos endógenos ou exógenos, as manifestações clínicas parecem ser modificadas por aspetos ambientais e biológicos, designadamente as características da saliva, da película dentária adquirida, da estrutura dentária e dos tecidos moles envolventes (Zero, 1996; Lussi e col., 2004; Mata e col., 2009). De facto, a saliva é considerada o mais importante fator na prevenção da erosão dentária, dada a sua capacidade de atuar como agente protetor, através da diluição e tamponamento de ácidos, mas também devido ao papel crucial desempenhado na remineralização dentária (Meurman e Frank, 1991; Moss, 1998). Por isso, doentes com hipossaliva têm um risco aumentado de desenvolver erosão dentária (Lussi e Jaeggi, 2008).

A hipossalivação, devido à perda do efeito protetor da saliva, aumenta também o risco de cáries dentárias (Amerogen e Veerman, 2002). Por esta razão, é importante que os produtos usados para o tratamento da hipofunção salivar estejam isentos de açúcar na sua composição, uma vez que a presença de hidratos de carbono fermentáveis na cavidade oral suporta o crescimento bacteriano, resultando na produção de ácidos que leva à destruição da estrutura dentária. Vários álcoois de açúcares como o sorbitol ou manitol têm sido sugeridos para integrar as formulações para substituição ou estimulação salivar, mas os estudos mostram que o xilitol é superior no controlo das lesões de cárie dentária (van Loveren, 2004). Por outro lado, a presença de íões de flúor na saliva poderá favorecer a remineralização de lesões cariosas iniciais (Featherstone, 1999; Featherstone, 2000).

Assim sendo, foi proposto um novo agente tópico para a abordagem da disfunção salivar, cuja composição inclui o ácido málico, o xilitol e o flúor. Os substitutos salivares podem melhorar os sintomas associados à secura bucal, mas tendem a não resolver os restantes problemas decorrentes da ausência de saliva, como os danos nas estruturas orais. Associam-se, deste modo, no mesmo produto, as potenciais vantagens dos estimulantes e dos substitutos salivares. Este agente da secreção salivar foi já administrado em indivíduos saudáveis e em doentes com síndrome de Sjögren, não tendo sido, no entanto, testado concretamente para o tratamento da xerostomia ou hipossalialia induzidas pela irradiação cervicofacial (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011). Por isso, devido à fraca evidência disponível, nenhuma recomendação que suporte a decisão clínica pode ser feita neste grupo específico de doentes, com disfunção salivar como sequela das terapias oncológicas, sendo necessária a realização de ensaios clínicos bem estruturados (Jensen e col., 2010b; Furness e col., 2011).

No âmbito deste trabalho foi realizado o primeiro estudo em Portugal com este recente agente tópico em doentes com cancro tratados com radioterapia da cabeça e pescoço. Trata-se de um ensaio clínico aleatorizado e controlado, comparando dois estimulantes gustativos da secreção salivar: um inovador, à base de ácido málico, xilitol e flúor, e outro, convencional, composto essencialmente por ácido cítrico. Para além da avaliação dos efeitos no fluxo de saliva produzida, serão ainda registadas as alterações no pH e na concentração de flúor, pântmetros fundamentais para prever o risco de erosão dentária. Nenhum estudo, até hoje publicado, determinou os efeitos destes agentes na libertação de flúor numa população com patologia que afete as glândulas salivares, apenas em voluntários não xerostómicos (Cruz e col., 2014). Finalmente, serão avaliados também, pela primeira vez no nosso país, os efeitos dos estimulantes gustativos na qualidade de vida dos doentes oncológicos. Tratando-se de um problema tendencialmente crónico, os estudos devem determinar se os tratamentos são efetivos na redução dos sinais e sintomas, mas também qual o seu impacto, a longo prazo, na qualidade de vida dos doentes.

OBJETIVOS DO ESTUDO

II.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Este projeto assentou, fundamentalmente, na realização de um ensaio clínico de dois estimulantes gustativos da secreção salivar (EGSS): um à base de ácido cítrico e outro composto por ácido málico, xilitol e flúor. No entanto, paralelamente, foram elaboradas versões portuguesas de alguns questionários de saúde que avaliam a xerostomia e a qualidade de vida dos doentes. Estes instrumentos constituíram um importante mecanismo de avaliação da efetividade dos produtos testados no ensaio clínico principal.

II.1.1. Validação transcultural de questionários de saúde oral

No âmbito deste trabalho procedeu-se à tradução das versões originais e validação para a língua portuguesa de diversos questionários de saúde oral para avaliação da xerostomia e da qualidade de vida dos doentes, designadamente:

- *xerostomia inventory* (XI);
- *summated xerostomia inventory* (SXI);
- *dry mouth questionnaire* (DMQ);
- *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ);
- *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ);
- *oral health impact profile* (OHIP-14).

A adaptação transcultural destes questionários gerou instrumentos válidos que foram úteis não só para o estudo em questão, mas que poderão ser de utilidade reconhecida para a comunidade científica, nacional ou de língua portuguesa, que deseje realizar investigações futuras nestas áreas. Para além disso, a validação de questionários constitui uma medida de reforço dos próprios relativamente à sua língua original, aumentando ou diminuindo a validade transcultural dos mesmos.

Neste contexto, os objetivos deste estudo foram:

- desenvolver as versões portuguesas dos seis questionários de saúde referidos;
- avaliar as propriedades psicométricas dos questionários de saúde adaptados, designadamente as suas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção.

II.1.2. Ensaio clínico de estimulantes gustativos salivares

O ensaio clínico desenvolvido pretendeu avaliar a efetividade de um inovador sistema de tratamento paliativo da xerostomia na secreção salivar, erosão dentária e qualidade de vida em doentes irradiados da cabeça e pescoço, comparativamente com o protocolo convencional seguido no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG). Assim sendo, numa população portuguesa de doentes oncológicos foram determinados os efeitos dos dois estimulantes gustativos relativamente a:

- capacidade de secreção salivar (sialometrias basal e estimulada);
- severidade da xerostomia e das alterações orais (resposta a questionários);
- qualidade de vida dos doentes (resposta a questionários);
- pH salivar (variação de pH, capacidade tampão e potencial erosivo);
- flúor salivar (quantidade libertada e concentração na saliva).

Neste contexto, os objetivos deste estudo foram:

- avaliar se a capacidade de estimulação secretória de saliva é influenciada significativamente pelo EGSS utilizado;
- avaliar se a severidade de xerostomia percebida pelo doente é influenciada significativamente pelo EGSS utilizado;
- avaliar se a qualidade de vida do doente é influenciada significativamente pelo EGSS utilizado;
- avaliar se o pH salivar é influenciado significativamente pelo EGSS utilizado;
- avaliar se o flúor na saliva é influenciado significativamente pelo EGSS utilizado.

CAPÍTULO III

ESTUDO PRELIMINAR

III.1. RACIONALIZAÇÃO E OBJETIVOS

Antes da realização do ensaio clínico com estimulantes gustativos da secreção salivar em doentes oncológicos com hipossalialia induzida por radioterapia da cabeça e pescoço, foi desenvolvido um estudo preliminar numa população com disfunção salivar secundária à síndrome de Sjögren, para validação de questionários de avaliação da xerostomia, instrumentos úteis para aferir a efetividade dos agentes testados no estudo principal.

Este projeto decorreu no âmbito das atividades do Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO), da Unidade de Investigação em Ciências Orais e Biomédicas (UICOB), da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), cuja autorização de utilização dos laboratórios se encontra em anexo (*vide* anexo I). Os procedimentos clínicos tiveram lugar no Instituto Português de Reumatologia (IPR).

O presente estudo piloto, para além de permitir a calibração dos investigadores e a elaboração do manual de operações do estudo principal, procurou desenvolver as versões adaptadas para a língua portuguesa de dois questionários de saúde, bem como avaliar se estas mantêm as características psicométricas de fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção dos questionários originais: o *xerostomia inventory* (XI) e o *dry mouth questionnaire* (DMQ).

Assim sendo, foram definidas as seguintes hipóteses para este estudo:

H0 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *xerostomia inventory* (XI) **não apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção;

H1 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *xerostomia inventory* (XI) **apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção.

H0 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *dry mouth questionnaire* (DMQ) **não apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção;

H1 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *dry mouth questionnaire* (DMQ) **apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção.

III.2. MATERIAIS E MÉTODOS

III.2.1. Desenho experimental

III.2.1.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo seccional cruzado, do tipo inquérito. Foram aplicados os questionários em duas visitas consecutivas, com duas semanas de intervalo. Na primeira visita foram ainda registadas algumas características clínicas e sociodemográficas dos doentes.

III.2.1.2. População e seleção da amostra

No Instituto Português de Reumatologia (IPR) foram seleccionados 30 indivíduos previamente recrutados para um ensaio clínico de avaliação da eficácia de estimulantes gustativos da secreção salivar em doentes com síndrome de Sjögren primária.

III.2.1.3. Critérios de inclusão e exclusão

Apenas foram incluídos neste estudo cidadãos portugueses ou da comunidade de países de língua portuguesa (CPLP), tendo sido excluídos indivíduos iletrados ou menores de 18 anos. Todos os participantes cumpriram os respetivos critérios de inclusão do ensaio clínico para o qual foram inicialmente recrutados. Deste modo, foram seleccionados doentes com as seguintes características:

- síndrome de Sjögren primária, diagnosticada de acordo com os critérios definidos pelo *American-European Consensus Group* (Vitali e col., 2012);
- fluxos basal e estimulado inferior a 0,1 e superior a 0,2 ml/min, respetivamente.

III.2.2. Protocolo de estudo e intervenções

III.2.2.1. Tradução dos questionários para a língua portuguesa

A versão portuguesa dos questionários foi obtida por tradução e retroversão consecutivas, de acordo com as recomendações para a adaptação transcultural de instrumentos de avaliação em saúde (Guillemin e col., 1993; Beaton e col., 2000; Sousa e Rojjanasrirat, 2011). A tradução para a língua portuguesa foi realizada por dois profissionais independentes, tradutores bilingues, cujo idioma nativo é o português. Um dos linguistas foi um especialista em questionários psicométricos e o outro não tinha qualquer experiência nesta área. As duas versões foram comparadas e debatidas por um painel integrando um médico dentista e um psicólogo, experientes nesta matéria, tendo sido sintetizadas numa única versão comum. A versão traduzida foi então retraduzida por dois profissionais independentes, tradutores bilingues, cujo idioma nativo é o inglês. As duas versões retraduzidas foram também avaliadas pelo painel de especialistas, que as comparou com a versão original e aferiu da equivalência semântica, experiencial e conceptual dos dois textos. A versão final foi lida e comentada por vários médicos dentistas dedicados, sobretudo, à medicina e patologia oral. Os textos encontram-se em anexo (*vide* anexo II).

III.2.2.2. Sistematização das visitas

Os doentes incluídos neste estudo foram acompanhados durante duas consultas. As fichas clínicas elaboradas para este efeito encontram-se em anexo (*vide* anexo IIIa).

Visita I

Na primeira consulta, o participante voluntário foi informado do protocolo do estudo, com a entrega das instruções de participação por escrito, bem como da assinatura do consentimento informado (*vide* anexo IIIb). Procedeu-se ao preenchimento da ficha de identificação do doente e à verificação do cumprimento dos critérios de inclusão e

exclusão. De seguida, teve lugar a aplicação dos questionários de saúde por médicos dentistas treinados e calibrados. Os doentes foram instruídos no sentido de responderem imediatamente após a leitura de cada pergunta. Finalmente, realizou-se a recolha da amostra de saliva, tendo sido efetuadas as sialometrias basal e estimulada mecanicamente, com a metodologia descrita na literatura (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011).

Visita 2

A segunda visita foi agendada para duas semanas depois, tendo sido repetidos os procedimentos anteriores de aplicação dos questionários e de recolha da saliva.

III.2.3. Questionários de saúde oral a validar

III.2.3.1. Xerostomia inventory (XI)

Em 1999, Thomson e colaboradores publicaram um questionário de avaliação de xerostomia (Thomson e col., 1999a), com onze perguntas e cinco opções de resposta, no máximo com 55 pontos (*1 never, 2 hardly ever, 3 occasionally, 4 fairly often, 5 often*):

1. *My mouth feels dry*
2. *My lips feel dry*
3. *I have to get up to drink in the night*
4. *My mouth feels dry during meals*
5. *I drink a little fluid to help me swallow food*
6. *I suck sweets or cough pastilles to relieve the dryness in my mouth*
7. *My skin feels dry*
8. *My eyes feel dry*
9. *I have difficulty swallowing certain foods*
10. *The inside of my nose feels dry*
11. *I have difficulty eating dry foods*

III.2.3.2. *Dry mouth questionnaire (DMQ)*

Em 1996, van der Reijden e colaboradores publicaram um questionário de autopercepção das queixas de xerostomia e das suas implicações no desempenho das atividades diárias, sendo útil também na aferição da eficácia de estimulantes e substitutos salivares (van der Reijden e col., 1996). É composto por três partes distintas, sendo as respostas dadas numa escala de 0 a 4:

PART 1

1. *How dry does your mouth feel? (very dry - not at all)*
2. *Do you suffer from mouth dryness during the day? (very seriously - never)*
3. *Do you suffer from mouth dryness during the night? (very seriously - never)*
4. *Do you have an unpleasant taste in your mouth? (very seriously - never)*
5. *Does this prevent you from sleeping? (very seriously - never)*
6. *Does it prevent you from swallowing? (very seriously - never)*
7. *Does it prevent you from eating? (very seriously - never)*

PART 2

1. *How often do you apply the stimulant? (...times per day)*
2. *How long does your mouth stay moist after using the stimulant? (...min)*
3. *Is the dryness reduced when you use the stimulant? (very much - no change)*
4. *How dry does your mouth feel when you use the stimulant? (very dry - not at all)*
5. *How does the stimulant taste? (very pleasant - unpleasant)*

PART 3

Which complaints are reduced when you use the stimulant?

1. *Dryness during the day (very much - no change)*
2. *Dryness during the night (very much - no change)*
3. *Burning in the mouth (very much - no change)*
4. *Unpleasant taste (very much - no change)*
5. *Difficulty sleeping (very much - no change)*
6. *Difficulty speaking (very much - no change)*
7. *Difficulty swallowing (very much - no change)*
8. *Difficulty eating (very much - no change)*

III.2.4. Análise estatística

Os dados recolhidos e resultantes deste estudo foram analisados por um investigador independente. Toda a análise estatística foi realizada com recurso a um programa estatístico informático (SPSS v.17.0, Inc., Chicago, IL, USA).

Foi realizada estatística descritiva e análise multivariada, com aplicação de testes estatísticos para avaliação da fiabilidade (consistência interna), reprodutibilidade (fiabilidade de teste sequencial) e validade de construção. A consistência interna dos questionários foi avaliada com recurso à fórmula de Cronbach para o coeficiente alfa (Bland e Altman, 1997), bem como através da correlação entre itens e de cada item com o total (Clark e Watson, 1995), como uma estimativa da precisão, valorizada entre 0 e 1, diretamente proporcional à fiabilidade. A correlação entre itens (inter-itens) foi calculada para determinar a possibilidade de inflação do coeficiente alfa de Cronbach devido à extensão dos questionários (Streiner, 2003). Já a correlação de cada item com o total (inter-total ou item-total) foi calculada para avaliar se o coeficiente alfa de Cronbach aumentava com a remoção de alguma questão.

Como medida de reprodutibilidade e estabilidade temporal dos questionários foram utilizados os coeficientes de correlação intra-classe de cada pergunta e do total final, aferindo a fiabilidade de teste sequencial (Fleiss, 1986). Foram ainda calculados valores para intervalos de confiança de 95%.

A validade de construção foi estudada por correlação com as outras medidas externas utilizadas para avaliação de xerostomia, designadamente os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial, tendo sido obtidos diagramas de dispersão e retas de regressão. A medida correlacional utilizada foi o teste de correlação de Pearson (Nunnally e Bernstein, 1994; Juniper e col., 1996), com valores de $p < 0,05$ considerados significativos ($\alpha = 0,05$).

Os valores em falta por questões não respondidas foram substituídos pelo valor médio dentro de cada dimensão do questionário. Os casos com mais de 20% de respostas em falta foram retirados da análise final. Os efeitos tecto e base foram considerados quando mais de 15% dos indivíduos alcançaram a pontuação máxima ou mínima (McHorney e Tarlov, 1995).

III.2.5. Questões éticas e deontológicas

Todos os procedimentos e técnicas estão devidamente suportados cientificamente, de acordo com as normas de boas práticas clínicas e em rigoroso respeito pelas recomendações constantes da *Declaration of Helsinki*, da *World Medical Association*.

O protocolo de estudo foi aprovado pelas entidades competentes das instituições envolvidas. Foram solicitadas e concedidas autorizações da Comissão de Ética do Instituto Português de Reumatologia (IPR).

O consentimento informado, livre e esclarecido, foi obtido por escrito por parte de todos os participantes neste estudo antes da realização de qualquer intervenção.

III.3. RESULTADOS

III.3.1. Caracterização da amostra

A amostra estudada no Instituto Português de Reumatologia (IPR) incluiu 30 doentes com síndrome de Sjögren. Todos os indivíduos completaram o estudo, tendo realizado as duas visitas previstas no protocolo de investigação. Nenhum participante foi eliminado do estudo por não ter respondido a mais de duas perguntas do questionário. No entanto, em quatro casos registou-se a ausência de uma resposta, tendo o valor em falta sido substituído pela média das outras respostas do questionário, tal como descrito nos materiais e métodos.

Todos os participantes no estudo eram mulheres, apresentando uma média de idade de 56,1 anos (com um desvio padrão de 9,68). Estas características demográficas estão integralmente de acordo com os dados epidemiológicos encontrados na literatura para esta patologia, com forte predileção pelo género feminino e cujo diagnóstico é feito na quarta ou quinta décadas de vida. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada recentemente

sobre a epidemiologia da síndrome de Sjögren primária mostrou um rácio de prevalência homem/mulher de 1:10,72 e uma média de idades de 56,16 anos (Qin e col., 2015).

Em todos os doentes foram realizadas sialometrias para determinação dos fluxos salivares em repouso e estimulado. O fluxo salivar basal médio foi de $0,063 \text{ ml.min}^{-1}$ (com um desvio padrão de $\pm 0,055$). Já o fluxo salivar estimulado mecanicamente médio foi de $0,389 \text{ ml.min}^{-1}$ (com um desvio padrão de $\pm 0,255$). Estes valores vão de encontro ao que seria expectável numa população hipossialica, sendo o diagnóstico de sialopénia realizado com sialometrias basal e estimulada inferiores a $0,1$ e $0,5 \text{ ml.min}^{-1}$, respetivamente (Navazesh e col., 1992; Sreebny, 2000).

As características demográficas (género e idade) e salivares (fluxos basal e estimulado mecanicamente) da amostra estudada encontram-se sumariadas na tabela 1.

Variável	Valor	Unidade
<i>Amostra estudada (N)</i>	30	-
<i>Género (masculino/feminino)</i>	0/30	-
<i>Idade (média e d.p.)</i>	56.1 ± 9.68	Anos
<i>Fluxo salivar basal (média e d.p.)</i>	0.063 ± 0.055	ml.min^{-1}
<i>Fluxo salivar estimulado (média e d.p.)</i>	0.389 ± 0.255	ml.min^{-1}

Tabela 1 - Características demográficas e salivares da amostra estudada no IPR para validação de questionários de saúde.

Nesta amostra foram aplicados os seguintes questionários de avaliação da severidade da xerostomia: *xerostomia inventory* (XI) e *dry mouth questionnaire* (DMQ).

III.3.2. *Xerostomia inventory* (XI)

A versão portuguesa do *xerostomia inventory* (VP-XI) obtida através tradução e retroversão consecutivas foi a seguinte:

1. *Sinto a boca seca*
2. *Sinto os lábios secos*
3. *Levanto-me de noite para beber*
4. *Sinto a boca seca durante as refeições*
5. *Bebo um pouco de líquido para ajudar a engolir os alimentos*
6. *Chupo rebuçados ou pastilhas para a tosse para aliviar a secura da boca*
7. *Sinto a pele da cara seca*
8. *Sinto os olhos secos*
9. *Tenho dificuldade em engolir certos alimentos*
10. *Sinto o interior do nariz seco*
11. *Tenho dificuldade em comer alimentos secos*

Pontuação: (1) *nunca*, (2) *quase nunca*, (3) *ocasionalmente*, (4) *com relativa frequência* e (5) *com frequência*.

A escala de pontuação varia entre 1 e 5, perfazendo um total do questionário variável entre 11 e 55 pontos. Pontuações elevadas implicam maior severidade dos sintomas associados à xerostomia.

A média da pontuação total do questionário na primeira visita foi de 42,23 (com um desvio padrão de $\pm 8,93$). Duas semanas depois, na segunda aplicação, a média foi de 43,57 (com um desvio padrão de $\pm 8,67$). As pontuações variaram entre 19 e 55. Nenhum doente obteve a pontuação mínima de 11 pontos e apenas num caso foi registado o resultado máximo de 55 pontos. As pontuações médias para todas as perguntas do questionário obtidas nas duas consultas estão apresentadas na tabela 2.

Os coeficientes de correlação intra-classe (CCIC) para as duas visitas e os coeficientes de correlação de cada item com o total ou inter-total (CCIT) para a primeira visita também se encontram na tabela 2. Os valores do CCIC variaram entre 0,79 e 0,94. Os limites inferiores para o intervalo de confiança de 95% tiveram uma variação entre 0,56 e 0,87. Os resultados do CCIT mostram uma semelhante e homogénea contribuição de cada item para a dimensionalidade da escala.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-item (CCII) foi de 0,45 nas duas visitas. Já o coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,90 para as onze perguntas nas duas administrações dos questionários.

Pergunta da VP-XI	Visita 1		Visita 2		CCIC			CCIT
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Mínimo (IC 95%)	Máximo (IC 95%)	
1	4.50	0.73	4.47	0.78	0.84	0.67	0.93	0.73
2	4.40	0.77	4.50	0.68	0.79	0.56	0.90	0.55
3	2.97	1.50	3.17	1.56	0.91	0.81	0.96	0.31
4	3.53	1.11	3.63	1.19	0.86	0.71	0.93	0.81
5	3.37	1.25	3.73	1.36	0.91	0.80	0.96	0.77
6	3.23	1.55	3.37	1.61	0.94	0.87	0.97	0.42
7	4.27	1.31	4.30	1.12	0.93	0.86	0.97	0.73
8	4.57	0.97	4.73	0.52	0.83	0.65	0.92	0.57
9	3.33	1.47	3.73	1.23	0.85	0.69	0.93	0.76
10	3.83	1.18	4.07	1.01	0.80	0.58	0.91	0.55
11	3.63	1.33	3.87	1.31	0.87	0.72	0.94	0.80
Total	42.23	8.93	43.57	8.67	0.94	0.86	0.97	1.00

Tabela 2 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-XI (média e desvio padrão). Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) para as duas visitas e respetivo intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item/inter-total (CCIT) para a primeira visita.

Para avaliação da validade de construção foi estudada a correlação com outras medidas externas. A correlação entre a pontuação total do questionário e os fluxos salivares basal, estimulado mecanicamente e diferencial (estimulado menos basal) foi estabelecida através da medida correlacional de Pearson, tendo sido negativa, elevada e significativa ($p < 0,001$). Os coeficientes de correlação de Pearson e os respetivos níveis de significância encontram-se descritos na tabela 3.

Pontuação total da VP-XI	Fluxo salivar basal	Fluxo salivar estimulado	Diferencial dos fluxos salivares
<i>Correlação de Pearson</i>	-0.781*	-0.757*	-0.718*
<i>Significância</i>	0.000	0.000	0.000
<i>Amostra (N)</i>	30	30	30

(*Correlação é significativa para o nível 0.01)

Tabela 3 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-XI e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.

A validade de construção foi também aferida através de diagramas de dispersão e retas de regressão da pontuação total dos questionários em função dos fluxos salivares, apresentados na figura 1.

III.3.3. *Dry mouth questionnaire* (DMQ)

A versão portuguesa do *dry mouth questionnaire* (VP-DMQ) foi a seguinte:

1. *Até que ponto tem a boca seca?*
2. *Está a sofrer de secura oral durante o dia?*
3. *Está a sofrer de secura oral durante a noite?*
4. *Sente um sabor desagradável na boca?*
5. *Impede-o(a) de dormir?*
6. *Impede-o(a) de engolir?*
7. *Impede-o(a) de comer?*

Pontuação: escala de 0 a 4 (para a pergunta 1 de *muito seca* a *nada seca* e para as perguntas 2 a 7 de *muito grave* a *nunca*).

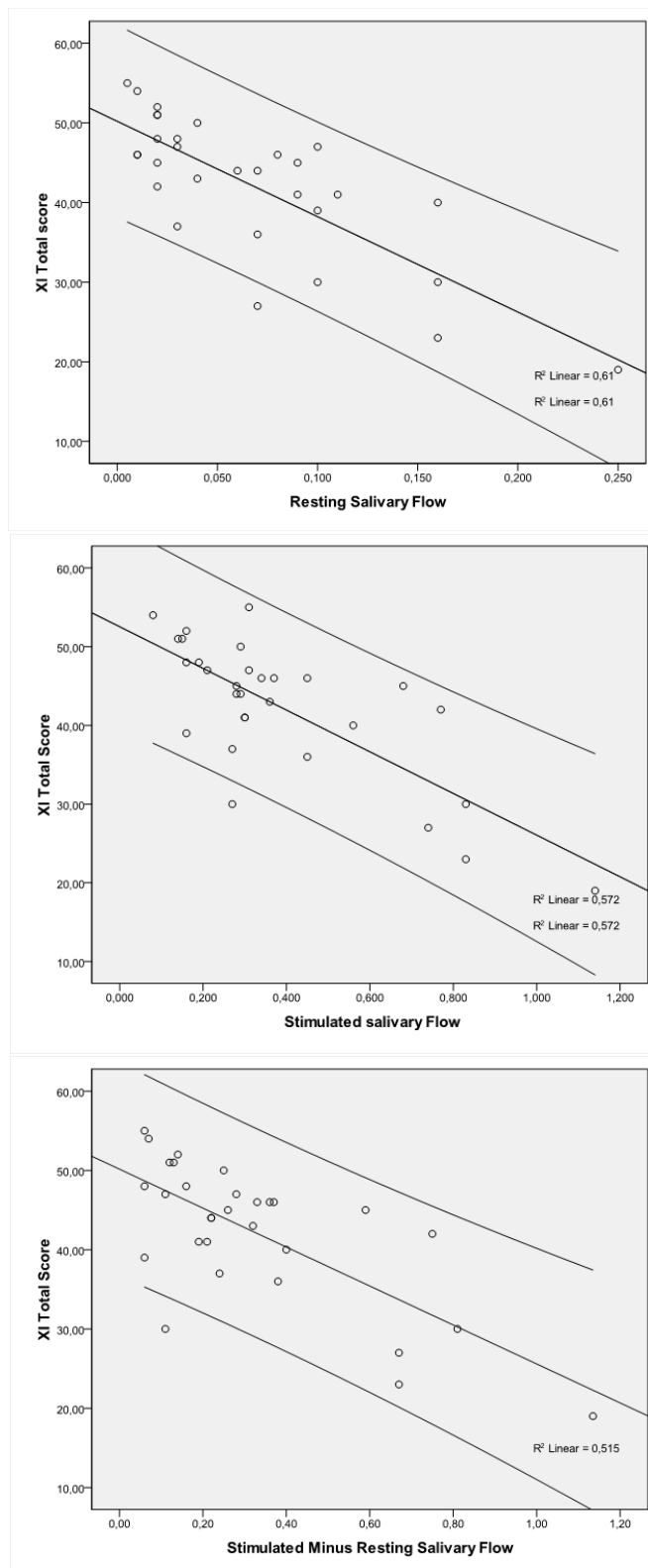


Figura 1 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-XI em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.

A média da pontuação total do questionário na primeira visita foi de 13,50 (com um desvio padrão de $\pm 6,97$). Duas semanas depois, na segunda aplicação, a média foi de 13,40 (com um desvio padrão de $\pm 6,38$). As pontuações médias para todas as perguntas do questionário obtidas nas duas consultas estão apresentadas na tabela 4.

Os coeficientes de correlação intra-classe (CCIC) para as duas visitas e os coeficientes de correlação de cada item com o total ou inter-total (CCIT) para a primeira visita também se encontram na tabela 4. Os valores do CCIC variaram entre 0,39 e 0,69. Os limites inferiores para o intervalo de confiança de 95% tiveram uma variação entre 0,04 e 0,36. Os resultados do CCIT mostram uma contribuição variável e heterogênea de cada item para a dimensionalidade da escala.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-item (CCII) foi de 0,37 e 0,31 para as primeira e segunda administração dos questionários, respetivamente. Já o coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,80 e 0,76 em cada uma das visitas, respetivamente.

Pergunta da VP-DMQ	Visita 1		Visita 2		CCIC			CCIT
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Mínimo (IC 95%)	Máximo (IC 95%)	
1	1.33	1.52	1.40	1.50	0.39	0.28	0.71	0.73
2	1.73	1.55	1.60	1.50	0.69	0.36	0.85	0.56
3	2.27	1.62	1.73	1.46	0.64	0.24	0.83	0.56
4	2.17	1.56	1.70	1.39	0.51	0.04	0.77	0.64
5	2.20	1.45	2.37	1.35	0.61	0.18	0.81	0.38
6	1.73	1.17	2.27	1.26	0.44	0.17	0.73	0.55
7	2.07	1.41	2.33	1.47	0.41	0.08	0.76	0.36
Total	13.50	6.97	13.40	6.38	0.66	0.29	0.84	1.00

Tabela 4 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-DMQ (média e desvio padrão). Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) para as duas visitas e respetivo intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item/inter-total (CCIT) para a primeira visita.

III.4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Este foi um estudo preliminar ou piloto, de nível pré-teste, um passo essencial na adaptação linguística e multicultural de qualquer instrumento de medida em saúde (Beaton e col., 2000). O seu objetivo foi desenvolver as versões adaptadas para a língua portuguesa de dois questionários de avaliação da xerostomia referenciados na literatura, o *xerostomia inventory* (XI) e o *dry mouth questionnaire* (DMQ), por forma a poderem ser posteriormente utilizadas no ensaio clínico de estimulantes gustativos salivares.

O *xerostomia inventory* (XI) foi desenvolvido em 1999, tendo sido aplicado inicialmente numa população idosa australiana. A soma das pontuações das 11 perguntas resulta num valor representativo da severidade da xerostomia. Este instrumento integra as componentes experiencial e comportamental da xerostomia, permitindo avaliar a autoperceção das manifestações desta condição, bem como os seus efeitos na vida dos doentes. Tem demonstrado boa validade de construção longitudinal e concorrencial, facilidade de compreensão e estabilidade temporal, tendo sido, por isso, cada vez mais utilizado por clínicos e investigadores (Thomson e col., 1999a; Thomson e col., 2000; Thomson e Williams, 2000).

A versão portuguesa do *xerostomia inventory* (VP-XI) apresentou bons resultados em termos de fiabilidade, reprodutibilidade e validade. Relativamente à consistência interna, que permite aferir a fiabilidade do questionário, o coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,90 nas duas administrações. Tal como definido previamente para estudos clínicos, estes valores devem ser desejavelmente superiores a 0,80 para serem considerados como indicadores de uma boa consistência interna (Bland e Altman, 1997). Por outro lado, a média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-itens (CCII) foi de 0,45 nas duas visitas, acima dos 0,40 apontados na literatura como valor mínimo desejável para escalas que avaliam características estreitas ou pouco amplas (Clark e Watson, 1995). O cálculo desta correlação foi também importante para determinar a possibilidade de inflação do coeficiente alfa de Cronbach devido à extensão do questionário (Streiner, 2003). Finalmente, a análise do coeficiente de correlação de cada item com o total ou inter-total (CCIT) mostrou uma contribuição semelhante e homogênea de cada item

para a dimensionalidade e estabilidade da escala, tendo ainda permitido avaliar se o coeficiente alfa de Cronbach é aumentado com a remoção de alguma pergunta do questionário.

No que diz respeito à fiabilidade de teste sequencial, medida de avaliação da reprodutibilidade do questionário, cuja aplicação foi repetida duas semanas mais tarde, os valores do coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) para as duas visitas variaram entre 0,79 e 0,94. Ora, de acordo com o modelo proposto por Fleiss, a fiabilidade pode ser classificada como pobre (CCIC < 0,40), suficiente a boa (CCIC entre 0,40 e 0,75) e excelente (CCIC > 0,75), aplicando-se, neste caso, esta última categoria (Fleiss, 1986). Se analisarmos os valores dos limites inferiores para o intervalo de confiança de 95%, verificamos que o CCIC variou entre os 56% e 87%, o que corresponde a uma fiabilidade boa a excelente.

Por fim, em relação à validade de construção do questionário, o coeficiente de Pearson para a correlação da pontuação total do questionário com os fluxos salivares basal, estimulado mecanicamente e diferencial (estimulado menos basal) foi de -0.781, -0.757 e -0.718, respetivamente. Estes valores devem ser interpretados da seguinte forma: forte correlação se superior a 0.50, moderada correlação entre 0.35 e 0.50, e fraca correlação se inferior a 0.35 (Nunnally e Bernstein, 1994; Juniper e col., 1996). Assim sendo, e tal como era previsível, a correlação estabelecida foi forte e negativa, o que significa que quanto menor for o fluxo salivar do doente, maior será a pontuação expectável do questionário de avaliação da xerostomia.

Neste estudo, a média da pontuação final da VP-XI foi de 42,2 e 43,6 na primeira e segunda visitas, respetivamente. Estes valores são bastante superiores aos registados noutros estudos conduzidos noutras populações com xerostomia (Thomson e col., 1999a; Thomson e Williams, 2000; Thomson e col., 2006; Agha-Hosseini e col., 2009; Brand e col., 2009; Garcia e col., 2009; van der Putten e col., 2011). Tais resultados devem-se, provavelmente, à severidade da disfunção salivar apresentada pelos doentes que participaram neste estudo. Os critérios de inclusão previam a participação de doentes com síndrome de Sjögren cuja secreção salivar basal fosse menor que 0,1 ml/min. No entanto, apesar deste facto, não foi detetado o efeito tecto, uma vez que menos de 15% dos doentes obteve a pontuação total máxima possível para o questionário (McHorney e Tarlov, 1995).

Já o *dry mouth questionnaire* (DMQ) foi proposto em 1996, sendo composto por três partes distintas, a primeira das quais integrando sete perguntas relativas às queixas de xerostomia (van der Reijen e col., 1996). A versão portuguesa do *dry mouth questionnaire* (VP-DMQ) apresentou maus resultados em termos de fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção, com desempenhos manifestamente insuficientes, abaixo dos níveis mínimos sugeridos na literatura para a validação de questionários de saúde.

Em relação à consistência interna, o coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,80 e de 0,76 em cada uma das visitas. Para uma boa fiabilidade do questionário, estes valores deviam ser superiores a 0,80 (Bland e Altman, 1997). Por outro lado, a média do coeficiente de correlação inter-itens (CCII) foi de 0,37 e 0,31 para a primeira e segunda administração dos questionários, respetivamente. Encontram-se, portanto, abaixo dos 0,40 apontados na literatura como valor mínimo desejável (Clarck e Watson, 1995). Por fim, a análise do coeficiente de correlação inter-total (CCIT) mostrou uma contribuição desigual e heterogénea de cada item para a dimensionalidade e estabilidade da escala.

Relativamente à fiabilidade de teste sequencial, os valores do coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) para as duas visitas variaram entre 0,39 e 0,69. Se analisarmos os valores dos limites inferiores para o intervalo de confiança de 95%, verificamos que o CCIC variou entre os 4% e 36%, o que corresponde a uma pobre fiabilidade, permitindo concluir que este questionário apresentou uma má reprodutibilidade com as duas administrações (Fleiss, 1986).

Em suma, a versão portuguesa do XI revelou melhores características de fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção, quando comparada com a versão portuguesa do DMQ. Foi, por isso, um dos questionários selecionados para avaliar a efetividade dos estimulantes gustativos da secreção salivar no ensaio clínico desenvolvido posteriormente com doentes oncológicos com hipossalialia induzida pela radioterapia da cabeça e pescoço, no Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOLFG).

Os resultados deste estudo preliminar, designadamente a adaptação transcultural e validação para a língua portuguesa do *xerostomia inventory* foi publicada na revista *Oral Diseases* com o título do artigo *Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory* (Mata e col., 2012).

MATERIAIS E MÉTODOS

IV.1. PARTE 1

VALIDAÇÃO transcultural DE QUESTIONÁRIOS DE SAÚDE ORAL

IV.1.1. Identificação do projeto

Este projeto foi desenvolvido no âmbito das atividades do Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO), da Unidade de Investigação em Ciências Orais e Biomédicas (UICOB), da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), cuja autorização de utilização dos laboratórios se encontra em anexo (*vide* anexo I). Os procedimentos clínicos tiveram lugar no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

IV.1.2. Pergunta da investigação e hipóteses de estudo

O presente estudo procurou desenvolver as versões adaptadas para a língua portuguesa de vários questionários de saúde, bem como avaliar se estas mantêm as características psicométricas de fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção dos questionários originais. No âmbito deste trabalho foram elaboradas e validadas transculturalmente versões em português de três questionários de avaliação da xerostomia e um de avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde oral:

- *summated xerostomia inventory* (SXI);
- *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ);
- *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ);
- *oral health impact profile* (OHIP-14).

Assim sendo, foram definidas as seguintes hipóteses para este estudo:

H0 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *summated xerostomia inventory* (SXI) **não apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção;

H1 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *summated xerostomia inventory* (SXI) **apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção.

H0 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ) **não apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade;

H1 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ) **apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade.

H0 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ) **não apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade;

H1 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ) **apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade.

H0 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *oral health impact profile* (OHIP-14) **não apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade;

H1 – a versão adaptada para a língua portuguesa do *oral health impact profile* (OHIP-14) **apresenta** adequadas fiabilidade, reprodutibilidade e validade.

IV.1.3. Desenho experimental

IV.1.3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo seccional cruzado, do tipo inquérito. Foram aplicados os questionários em duas visitas consecutivas, com duas semanas de

intervalo. Na primeira visita foram ainda registadas algumas características clínicas e sociodemográficas dos doentes.

IV.1.3.2. População e seleção da amostra

No Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG) foram selecionados 50 indivíduos recrutados para um ensaio clínico de avaliação da eficácia de estimulantes gustativos da secreção salivar em doentes irradiados da cabeça e pescoço.

IV.1.3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Apenas foram incluídos neste estudo cidadãos portugueses ou da comunidade de países de língua portuguesa (CPLP), tendo sido excluídos indivíduos iletrados ou menores de 18 anos. Alguns doentes foram selecionados imediatamente após o diagnóstico de cancro da cabeça e pescoço, outros apenas depois de concluído o tratamento oncológico.

IV.1.4. Protocolo de estudo e intervenções

IV.1.4.1. Tradução dos questionários para a língua portuguesa

A versão portuguesa dos questionários foi obtida por tradução e retroversão consecutivas, de acordo com as recomendações para a adaptação transcultural de instrumentos de avaliação em saúde (Guillemin e col., 1993; Beaton e col., 2000; Sousa e Rojjanasrirat, 2011). Os procedimentos aplicados foram semelhantes aos descritos previamente nos materiais e métodos do estudo preliminar para validação de questionários de saúde no Instituto Português de Reumatologia (ver secção III.2.2.1.)

IV.1.4.2. Sistematização das visitas

Os doentes incluídos neste estudo foram acompanhados durante cinco ou sete consultas, de acordo com o protocolo de investigação do ensaio clínico para a avaliação dos estimulantes gustativos salivares. Os doentes recrutados imediatamente a seguir à consulta para revelação do diagnóstico de cancro da cabeça e pescoço realizaram sete visitas, duas antes da radioterapia e cinco depois. Já os doentes incluídos apenas após terem terminado o tratamento oncológico, compareceram a cinco visitas. Independentemente do momento em que ocorreu o recrutamento, as duas primeiras visitas serviram, fundamentalmente, para a validação de questionários de saúde. As fichas clínicas especialmente elaboradas para o ensaio clínico principal encontram-se em anexo (*vide* anexo IVa).

Visita 1

Na primeira consulta, o participante voluntário foi informado do protocolo do estudo, com a entrega das instruções de participação por escrito, bem como da assinatura do consentimento informado que se encontra em anexo (*vide* anexo IVb). Procedeu-se ao preenchimento da ficha de identificação do doente e à verificação do cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão. De seguida, teve lugar a aplicação dos questionários de saúde por médicos dentistas treinados e calibrados. Os doentes foram instruídos no sentido de responderem imediatamente após a leitura de cada pergunta. Foram também encorajados a pedir ao clínico para repetir a leitura da pergunta no caso de existir alguma dúvida de compreensão. Foi ainda realizado um registo do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO) dos participantes (Broadbent e Thomson, 2005). Finalmente, realizou-se a recolha das amostra de saliva, tendo sido efetuadas as sialometrias basal e estimulada mecanicamente (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011). Estes procedimentos, comuns ao previsto no protocolo experimental do ensaio clínico, encontram-se descritos adiante nesta dissertação (ver secção IV.2.4.).

Visita 2

A segunda visita foi agendada para duas semanas depois, tendo sido repetida a administração dos questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida.

IV.1.5. Questionários de saúde oral a validar

IV.1.5.1. *Summated xerostomia inventory (SXI)*

Em 2011, Thomson e colaboradores propuseram uma versão reduzida do *xerostomia inventory*, originalmente publicado em 1999 (Thomson e col., 1999; Thomson e col., 2011). Neste questionário existem apenas cinco das onze perguntas iniciais e três das cinco opções de resposta, no máximo com 15 pontos (*1 never, 2 occasionally, 3 frequently*):

1. *My mouth feels dry when eating a meal*
2. *My mouth feels dry*
3. *I have difficulty in eating dry foods*
4. *I have difficulties swallowing certain foods*
5. *My lips feel dry*

IV.1.5.2. *Objective dry mouth questionnaire (ODMQ)*

Em 2008, Alpöz e colaboradores publicaram um sistema de classificação das alterações objetivas dos tecidos orais associadas à hipossalialia (Alpöz e col., 2008). Para além dos fluxos salivares basal e estimulado, pretende-se registar o grau de quatro alterações identificadas pelo clínico: secura labial, secura da mucosa oral, acumulação de saliva no pavimento bucal e palpação das glândulas salivares. Os dois primeiros itens são pontuados de 0 a 3 e os dois últimos apenas com 0 ou 1, num total máximo de 8 pontos:

DRY LIP SCORE

0: Dryness and chapping at the corner of the mouth and/or around the lips

1: Dry lips

2: Tissue dry, chapped and/or cracked

3: Angular cheilitis, redness or cracks at the labial commissure

ORAL MUCOSA DRYNESS SCORE

0: Normal

1: Dry appearance, but the tissue does not stick to the tongue spatula

2: Dry appearance and the tissue sticks to the tongue spatula

3: Dry appearance, the tissue sticks to the tongue spatula, and the location of one or both of the parotid ducts is not apparent

SALIVA RESERVE SCORE

0: Saliva accumulates on the floor of the mouth

1: Saliva does not accumulate on the floor of the mouth

SALIVARY GLAND PALPATION SCORE

Signs of serious gland swelling, sensitivity to palpation or inability to channel saliva through the Wharton and Stenson ducts. Flow limited to 1 or 2 drops, viscous or contaminated with blood or pus, should be classified as absence of saliva

0: Absence of any of the symptoms listed above

1: Presence of at least one of the symptoms

IV.1.5.3. Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire (GRIXQ)

Em 2010, Beetz e colaboradores da Universidade de Groningen publicaram um questionário com perguntas específicas sobre xerostomia secundária a radioterapia da cabeça e pescoço (Beetz e col., 2010). Apresenta catorze perguntas divididas por quatro subescalas: secura bucal durante o dia e noite, bem como sensação de saliva pegajosa durante o dia e noite. Tal como os questionários da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), tem quatro opções de resposta, num total máximo possível de 56 pontos (*1 not at all, 2 a little, 3 quite a bit, 4 very much*):

1. Have you had a dry mouth during the day?

2. Have you had a dry mouth outdoors?

3. *Have you had difficulties with eating due to a dry mouth?*
4. *Have you had a dry mouth during activities?*
5. *Have you had difficulties with talking due to a dry mouth?*
6. *Did you drink more during the day due to a dry mouth?*
7. *Have you had a dry mouth during the night?*
8. *Have you had difficulties with sleeping due to a dry mouth?*
9. *Did you need to drink during the night due to a dry mouth?*
10. *Have you had sticky saliva during the day?*
11. *Have you had difficulties with eating due to sticky saliva?*
12. *Have you had difficulties with talking due to sticky saliva?*
13. *Have you had sticky saliva during the night?*
14. *Have you had difficulties with sleeping due to sticky saliva?*

IV.1.5.4. Oral health impact profile (OHIP-14)

Em 1997, Slade publicou a versão reduzida do *oral health impact profile*, obtida através de uma análise de regressão do questionário original com 49 perguntas (Slade e Spencer, 1994; Slade, 1997). Esta versão inclui apenas duas questões para cada uma das sete dimensões da versão longa inicial (limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem). É, por isso, constituído por catorze perguntas e cinco opções de resposta, no máximo com 56 pontos (*0 never, 1 hardly ever/rarely, 2 occasionally/sometimes, 3 fairly often/repeatedly, 4 very often/always*):

Because of trouble with your teeth, mouth or dentures:

1. *Have you had trouble pronouncing any words?*
2. *Have you felt that your sense of taste has worsened?*
3. *Have you had painful aching in your mouth?*
4. *Have you found it uncomfortable to eat any foods?*
5. *Have you been self-conscious?*

6. *Have you felt tense?*
7. *Has your diet been unsatisfactory?*
8. *Have you had to interrupt meals?*
9. *Have you found it difficult to relax?*
10. *Have you been a bit embarrassed?*
11. *Have you been a bit irritable with other people?*
12. *Have you had difficulty doing your usual jobs?*
13. *Have you felt that life in general was less satisfying?*
14. *Have you been totally unable to function?*

Em 2005, Oliveira e Nadanovsky publicaram uma versão adaptada para português do Brasil (Oliveira e Nadanovsky, 2005). Tal como o questionário original, é constituída por catorze perguntas e cinco opções de resposta, no máximo com 56 pontos (*0 nunca, 1 quase nunca, 2 ocasionalmente, 3 bastantes vezes, 4 frequentemente*):

Por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária:

1. *Você teve problemas para falar alguma palavra?*
2. *Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior?*
3. *Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?*
4. *Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento?*
5. *Você ficou preocupado?*
6. *Você se sentiu estressado?*
7. *Sua alimentação ficou prejudicada?*
8. *Você teve que parar suas refeições?*
9. *Você encontrou dificuldades para relaxar?*
10. *Você se sentiu envergonhado?*
11. *Você ficou irritado com outra pessoa?*
12. *Você teve dificuldade em realizar as suas actividades diárias?*
13. *Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?*
14. *Você ficou totalmente incapaz de fazer as suas actividades diárias?*

IV.1.6. Análise estatística

Os dados recolhidos e resultantes deste estudo foram analisados por um investigador independente. Toda a análise estatística foi realizada com recurso a um programa estatístico informático (SPSS v.23.0, Inc., Chicago, IL, USA).

Tal como no estudo preliminar realizado no Instituto Português de Reumatologia, para validação de questionários numa população xerostómica com síndrome de Sjögren, também foram aplicados testes estatísticos para avaliação da fiabilidade (consistência interna), reprodutibilidade (fiabilidade de teste sequencial) e validade de construção das novas versões dos questionários de saúde.

A consistência interna dos questionários foi avaliada com recurso à fórmula de Cronbach para o coeficiente alfa (Bland e Altman, 1997), bem como através da correlação entre itens e de cada item com o total, como uma estimativa da precisão, valorizada entre 0 e 1, diretamente proporcional à fiabilidade (Ferketich, 1991; Clark e Watson, 1995). A correlação entre itens (inter-itens) foi calculada para determinar a possibilidade de inflação do coeficiente alfa de Cronbach devido à extensão dos questionários (Streiner, 2003). Já a correlação de cada item com o total (item-total) foi calculada para avaliar se o coeficiente alfa de Cronbach aumentava com a remoção de alguma questão (Ferketich, 1991).

Como medida de reprodutibilidade e estabilidade temporal dos questionários foram utilizados os coeficientes de correlação intra-classe de cada pergunta e do total final, aferindo a fiabilidade de teste sequencial (Fleiss, 1986). Foram ainda calculados valores para intervalos de confiança de 95%.

A validade de construção foi estudada por correlação com as outras medidas externas utilizadas para avaliação de xerostomia, designadamente a pergunta padrão e os fluxos salivares (basal, estimulado e diferencial), tendo sido obtidos diagramas de dispersão e retas de regressão. As medidas correlacionais utilizadas foram os testes de correlação de Pearson ou de Speraman, conforme indicado (Nunnally e Bernstein, 1994; Juniper e col., 1996), com valores de $p < 0,05$ considerados significativos ($\alpha = 0,05$). Em relação à correlação com as respostas à pergunta padrão, foi também aplicado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis, para verificação de diferenças significativas entre os vários grupos.

Os valores em falta por questões não respondidas foram substituídos pelo valor médio dentro de cada dimensão do questionário. Os casos com mais de 20% de respostas em falta foram retirados da análise final. Os efeitos tecto e base foram considerados quando mais de 15% dos indivíduos alcançaram a pontuação máxima ou mínima (McHorney e Tarlov, 1995).

IV.1.7. Questões éticas e deontológicas

Todos os procedimentos e técnicas estão devidamente suportados cientificamente, de acordo com as normas de boas práticas clínicas e em rigoroso respeito pelas recomendações constantes da *Declaration of Helsinki*, da *World Medical Association*.

O protocolo de estudo foi aprovado pelas entidades competentes das instituições envolvidas. Foram solicitadas e concedidas autorizações da Comissão de Ética e do Centro de Investigação do IPOLFG, bem como da Comissão de Ética da FMDUL, cujos comprovativos se encontram em anexo (*vide* anexos Va, Vb e Vc).

O consentimento informado, livre e esclarecido, foi obtido por escrito por parte de todos os participantes neste estudo antes da realização de qualquer intervenção.

IV.2. PARTE 2

ENSAIO CLÍNICO DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS SALIVARES

IV.2.1. Identificação do projeto

Este projeto foi desenvolvido no âmbito das atividades do Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO), da Unidade de Investigação em Ciências Orais e Biomédicas (UICOB), da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL). Os procedimentos clínicos da investigação decorreram nos gabinetes médicos do Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG). Já os procedimentos laboratoriais foram realizados nas instalações do GIBBO, cuja autorização de utilização dos laboratórios se encontra em anexo (*vide* anexo I). O estudo foi parcialmente financiado pela Dentaïd® S.L., entidade promotora desta investigação científica.

IV.2.2. Pergunta da investigação e hipóteses de estudo

O presente estudo procurou responder à seguinte pergunta formulada com os critérios PICO (*population, intervention, comparison, outcome*): em doentes com hipossalialia induzida pela radioterapia da cabeça e pescoço, um novo estimulante gustativo da secreção salivar constituído por ácido málico, flúor e xilitol (sistema Xeros, Dentaïd® S.L.), quando comparado com um colutório de receita magistral à base de ácido cítrico (formulação galénica tradicional em uso no IPOLFG), é mais efetivo no que diz respeito ao aumento da secreção salivar, à diminuição do grau de xerostomia, à prevenção do risco de erosão dentária e à melhoria da qualidade de vida dos doentes?

A composição exata dos dois produtos encontra-se em anexo (*vide* anexos VIa e b).

Assim sendo, foram definidas as seguintes hipóteses para este estudo:

H0 – **não existe** uma diferença significativa na capacidade de secreção salivar com o uso do novo estimulante gustativo com ácido málico, comparativamente com o colutório à base de ácido cítrico;

H1 – **existe** uma diferença significativa na capacidade de secreção salivar entre os dois estimulantes gustativos da secreção salivar.

H0 – **não existe** uma diferença significativa na perceção das queixas de xerostomia relatadas pelo doente com o uso do novo estimulante gustativo com ácido málico, comparativamente com o colutório à base de ácido cítrico;

H1 – **existe** uma diferença significativa na perceção das queixas de xerostomia relatadas pelo doente entre os dois estimulantes gustativos da secreção salivar.

H0 – **não existe** uma diferença significativa na qualidade de vida dos doentes com o uso do novo estimulante gustativo com ácido málico, comparativamente com o colutório à base de ácido cítrico;

H1 – **existe** uma diferença significativa na qualidade de vida dos doentes entre os dois estimulantes gustativos da secreção salivar.

H0 – **não existe** uma diferença significativa na variação do pH salivar com o uso do novo estimulante gustativo com ácido málico, comparativamente com o colutório à base de ácido cítrico;

H1 – **existe** uma diferença significativa na variação do pH salivar entre os dois estimulantes gustativos da secreção salivar.

H0 – **não existe** uma diferença significativa na quantidade e concentração de flúor libertado na saliva com o uso do novo estimulante gustativo com ácido málico, comparativamente com o colutório à base de ácido cítrico;

H1 – **existe** uma diferença significativa na quantidade e concentração de flúor libertado na saliva entre os dois estimulantes gustativos da secreção salivar.

O estudo do impacto do uso dos estimulantes salivares na saúde oral, secreção salivar e qualidade de vida dos doentes foi feito com recurso a:

- parâmetros objetivos de medição do fluxo salivar basal e estimulado (mecânica e gustativamente), pH da saliva (capacidade tampão e potencial erosivo) e flúor salivar (total libertado na saliva e concentração);
- registo das alterações objetivas da cavidade oral decorrentes da hipossalivação, de acordo com o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ);
- preenchimento dos questionários *summated xerostomia inventory* (SXI) e *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ) para avaliação da xerostomia;
- preenchimento do questionário *oral health impact profile* (OHIP-14) para avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde oral.

IV.2.3. Desenho experimental

IV.2.3.1. Tipo de estudo

Trata-se de ensaio clínico aleatorizado e controlado, de avaliação de efetividade, com dois braços cruzados (grupos em ‘*cross-over*’), tendo decorrido durante 28 meses.

IV.2.3.2. População e seleção da amostra

Os participantes neste estudo foram recrutados a partir de uma população de doentes acompanhados no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPOLFG. A sua identificação foi feita na consulta multidisciplinar de decisão terapêutica. A estratégia de amostragem previu um recrutamento sequencial de 50 doentes submetidos a radioterapia, tendo sido consecutiva e aleatoriamente alocados a uma de duas intervenções: A - grupo de

teste (novo sistema de estimulação gustativa da secreção salivar composto por ácido málico, flúor e xilitol) e B - grupo de controlo (colutório obtido por formulação galénica à base de ácido cítrico, dispensado pelos serviços farmacêuticos do hospital).

IV.2.3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Todos os participantes neste estudo cumpriram cumulativamente os seguintes critérios de inclusão:

- doentes oncológicos tratados com radioterapia da cabeça e pescoço;
- doentes hipossiálicos (com redução objetiva da secreção de saliva, aferida através da sialometria basal, com fluxo salivar em repouso inferior a 0,1 ml/min) ou xerostómicos (com perceção subjetiva de secura bucal, traduzida pela presença de queixas de boca seca, registada com o auxílio de questionários de saúde).

Foram excluídos deste estudo os indivíduos menores de 18 anos, grávidas e lactantes, bem como os portadores de próteses totais removíveis bimaxilares (dada a impossibilidade de realização da sialometria com estimulação através da mastigação do cubo de parafina).

IV.2.3.4. Técnica de aleatorização

Os participantes recrutados para este estudo foram consecutivamente alocados a um de dois grupos, designados por A ou B, de acordo com uma sequência de aleatorização gerada por técnica computadorizada, com recurso ao programa informático *GraphPad QuickCalcs* (Web site: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1.cfm>).

IV.2.3.5. Dimensão da amostra

O estudo de poder estatístico para determinação da dimensão da amostra foi baseado nos resultados de outras publicações anteriores de avaliação dos efeitos de estimulantes

salivares (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011). Para comparação de taxas de eventos nos dois grupos através de um teste exacto de Fisher, com a capacidade de se detetar uma diferença de 25% proporcional entre os grupos com um poder de 80% e um nível de significância de 0.05 (alfa de 5%), serão necessários 30 indivíduos por grupo. No entanto, estes dados foram calculados para ensaios clínicos com braços paralelos, devendo ser ajustados para os estudos cujo desenho experimental prevê a existência de braços cruzados, nos quais todos os participantes serão expostos às duas intervenções. Assim sendo, e por forma a permitir um viés de atrito de, pelo menos, 30% durante a investigação, foram recrutados para este estudo 50 participantes.

Relativamente aos questionários, os autores do *summated xerostomia questionnaire* (SXI) determinaram que 4 corresponde à diferença importante mínima (*minimal important difference* - MID) para a pontuação total (Thomson e col., 2011). No nosso estudo piloto, concluímos que o desvio padrão (*standard deviation* - SD) foi de 3 (Mata e col., 2012). Deste modo, o recrutamento de 50 participantes deverá permitir detetar uma diferença de 1 unidade (25% da putativa diferença importante mínima) no resultado final do questionário entre os dois grupos, com um poder 80%, um alfa de 5% e um eventual viés de atrito de 30% no decorrer do projeto de investigação.

IV.2.4. Protocolo de estudo e intervenções

IV.2.4.1. Sistematização das visitas

Os doentes incluídos neste ensaio clínico foram acompanhados durante sete ou cinco consultas, dependendo do momento em que ocorreu o recrutamento, antes ou depois de concluído o tratamento oncológico, respetivamente. No entanto, para efeitos do ensaio clínico, foram apenas tidas em conta as cinco consultas realizadas após terminada a radioterapia. As fichas clínicas especialmente elaboradas para este ensaio clínico encontram-se em anexo (*vide* anexo IVa).

Visita 1

Na primeira consulta, os participantes voluntários foram informados do protocolo do estudo, com a entrega das instruções de participação por escrito, bem como da assinatura do consentimento informado que se encontra em anexo (*vide* anexo IVb).

Procedeu-se ao preenchimento da ficha de identificação do doente e à verificação do cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão. Foi realizada uma história clínica completa, tendo sido ainda registados os dados referentes aos antecedentes médicos relevantes, nomeadamente caracterização do tumor, modalidades de tratamento tumoral, características da radioterapia realizada e outras causas de hipossalivação eventualmente presentes.

De seguida, os participantes escovaram os dentes com a escova manual e a pasta dentífrica fornecidas, aguardando uma hora após a escovagem. Realizaram-se, então, as sialometrias basal e estimulada mecanicamente, para confirmação do diagnóstico de hipossalialia e demonstração da existência de reserva glandular funcionante, respetivamente. Finalmente, após a colheita da saliva, determinou-se o pH salivar e a capacidade tampão individual. Os materiais e métodos utilizados serão descritos adiante nos procedimentos clínicos e laboratoriais.

Visita 2

A segunda visita foi agendada para duas semanas depois. Foi efetuada uma avaliação da cavidade oral dos doentes, com um registo do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO), bem como dos efeitos secundários locorregionais e sistémicos da radioterapia.

Os participantes escovaram os dentes com a escova manual e a pasta dentífrica fornecidas, tendo aguardado uma hora após a escovagem para a realização dos procedimentos previstos no protocolo de investigação. Procedeu-se, então, à colheita de saliva em repouso e estimulada quimicamente com o comprimido de ácido málico ou o colutório de ácido cítrico (de acordo com a sequência de aleatorização da amostra), bem como à determinação do pH salivar e concentração de flúor.

Foi ainda feito o preenchimento dos questionários de avaliação da xerostomia e qualidade de vida dos doentes. Por fim, entregou-se o produto para o doente utilizar nos 15

dias seguintes, de acordo com o grupo para o qual se encontrava aleatorizado (intervenção A ou grupo teste e intervenção B ou grupo controlo).

Visita 3

Duas semanas mais tarde, os doentes voltaram para aferição do impacto do agente de estimulação salivar previamente entregue. Para tal, foram respondidos os questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida, tendo em conta os efeitos do produto utilizado nos últimos 15 dias. Foram ainda dadas instruções para os doentes não utilizarem o produto durante as próximas duas semanas, procedendo-se ao período de *wash out*.

Visita 4

Cumpridas as duas semanas sem utilização de qualquer agente de estimulação salivar, e tratando-se de um ensaio clínico com braços cruzados, os doentes foram expostos à outra intervenção em estudo (*cross over*).

Tal como aconteceu na visita 2, os participantes aguardaram uma hora após a escovagem dos dentes, para que pudesse ser realizada a sialometria basal e estimulada quimicamente. De seguida, determinou-se o pH e a concentração de flúor na saliva recolhida.

Os doentes responderam também aos questionários de xerostomia e qualidade de vida, relativos aos 15 dias prévios, sem utilização de qualquer produto. Finalmente, foi entregue o produto a usar nas duas semanas seguintes, de acordo com a sequência de aleatorização.

Visita 5

Duas semanas mais tarde, e tal como tinha acontecido na visita 3, os doentes voltaram para aferição dos efeitos do agente de estimulação salivar anteriormente entregue. Para isso, responderam aos questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida, tendo em conta o impacto do produto utilizado nos últimos 15 dias.

O fluxograma do estudo encontra-se em anexo (*vide* anexo VII). Resumidamente, estas foram as principais intervenções realizadas em cada consulta do ensaio clínico:

VISITA 1:

- sialometria basal e estimulada mecanicamente;
- determinação do pH salivar nos fluxos basal e estimulado mecanicamente.

VISITA 2 (2 semanas depois):

- sialometria basal e estimulada gustativamente (A ou B);
- determinação do pH salivar nos fluxos basal e estimulado gustativamente;
- determinação do flúor total libertado na saliva e sua concentração nos fluxos basal e estimulado gustativamente;
- questionários de avaliação da xerostomia (SXI, GRIXQ e ODMQ) e da qualidade de vida (OHIP-14);
- entrega do agente de estimulação da secreção salivar.

VISITA 3 (2 semanas depois):

- questionários de avaliação da xerostomia (SXI, GRIXQ e ODMQ) e da qualidade de vida (OHIP-14);
- recolha do produto anteriormente entregue e início do período de *wash-out*.

VISITA 4 (2 semanas depois):

- sialometria basal e estimulada gustativamente (A ou B, em *cross-over*);
- determinação do pH salivar nos fluxos basal e estimulado gustativamente;
- determinação do flúor total libertado na saliva e sua concentração nos fluxos basal e estimulado gustativamente;
- questionários de avaliação da xerostomia (SXI, GRIXQ e ODMQ) e da qualidade de vida (OHIP-14);
- entrega do agente de estimulação da secreção salivar.

VISITA 5 (2 semanas depois):

- questionários de avaliação da xerostomia (SXI, GRIXQ e ODMQ) e da qualidade de vida (OHIP-14).

IV.2.4.2. Instruções aos participantes no estudo

Os doentes que participaram neste ensaio clínico foram instruídos no sentido de se apresentarem no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPOLFG, nos dias das consultas agendadas durante a manhã. Foi-lhes solicitado que não ingerissem alimentos, exceto água, nas duas horas prévias à consulta.

Já nas instalações do IPOLFG, os doentes escovaram os dentes através de uma técnica de higiene oral padronizada (método de Bass), usando uma escova manual com cerdas macias (Akzenta[®], Lugano, Switzerland) e com um dentífrico também entregue para o efeito (Aquafresh Extreme Clean[®], GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom). Aguardaram, então, pelo menos 1 hora depois de escovarem os dentes, para que pudessem ser submetidos aos procedimentos a investigar, minimizando os efeitos da variação na composição salivar.

IV.2.4.3. Procedimentos clínicos

Todos os doentes foram sujeitos a uma avaliação da sua saúde oral, através de um completo exame objetivo das estruturas da cavidade oral, com registo, entre outros dados relevantes, do índice CPO e dos efeitos secundários da radioterapia.

O protocolo experimental previu a utilização de diversos questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida dos doentes. Os primeiros incluíram a versão resumida de um questionário amplamente utilizado nos doentes xerostómicos, o *summated xerostomia inventory* (SXI), proposto por Thomson e colaboradores em 2011, bem como um instrumento específico para doentes irradiados da cabeça e pescoço, o *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ), publicado em 2010 por Beetz e colaboradores, ambos baseados nos sintomas percecionados e relatados pelo próprio indivíduo. Já o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ), elaborado por Alpöz em 2008, deve ser preenchido com base nos sinais observados pelo clínico. Para a avaliação da qualidade de vida dos doentes foi utilizado o *oral health impact profile* (OHIP-14), da

autoria de Slade em 1997. Todos estes questionários de saúde foram já detalhadamente apresentados nesta dissertação (ver secção IV.1.5).

Ao longo das várias visitas previstas no estudo foram executadas sialometrias, com recolha de saliva em repouso e estimulada mecânica e gustativamente. As amostras de saliva recolhidas no IPOLFG foram armazenadas nos laboratórios do GIBBO, na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL). As colheitas salivares realizaram-se através de métodos previamente validados e descritos na literatura científica (Navazesh e Christensen, 1982; Mata e col., 2009; Marques e col., 2011).

Secreção salivar não estimulada (SSNE)

O fluxo de secreção salivar não estimulada (secreção basal ou em repouso) foi medido pelo método descrito por Navazesh e Christensen em 1982, tendo sido obtido com 15 minutos de colheita por amostra. Durante a colheita de saliva em repouso, os doentes devem estar sentados, de olhos abertos, com a cabeça ligeiramente inclinada para a frente e para baixo, não podendo falar. Os doentes devem engolir toda a saliva presente na cavidade oral. Durante 15 minutos, foram instruídos no sentido de recolherem toda a saliva num tubo *falcon* de 15 ml previamente pesado. Depois deste procedimento, o peso do *falcon* com a saliva foi determinado, obtendo-se então o volume e o fluxo de secreção salivar não estimulada em ml.min^{-1} .

Secreção salivar estimulada mecanicamente (SSEM)

Os doentes devem engolir toda a saliva presente na cavidade oral e recebem um cubo de cera de parafina para mastigarem (CRT Buffer[®], Ivoclar-Vivadent, Lichenstein). Devem então deixar acumular a saliva, sem cuspir nem engolir, durante 1 minuto, no interior da boca, enquanto se procede à estimulação mecânica da secreção salivar através da mastigação. O cronómetro é iniciado, durante 20 minutos, devendo ser recolhida toda a saliva para tubos *falcon* previamente pesados nos tempos pré-determinados (4', 8', 10', 15' e 20'). Depois de pesados os *falcon*, obteve-se o volume e o fluxo de secreção salivar estimulada mecanicamente, medido em ml.min^{-1} .

A estimulação salivar mecânica serve para determinar a capacidade individual de secreção salivar e constitui uma importante característica, permitindo, posteriormente, avaliar a homogeneidade da capacidade funcional entre os dois grupos a estudar.

Secreção salivar estimulada gustativamente (SSEG)

Para determinar a secreção salivar estimulada quimicamente, os doentes devem engolir toda a saliva presente na cavidade oral e recebem, de acordo com o grupo de estudo em que se incluem, o novo estimulante gustativo ou a formulação galénica. O cronómetro é iniciado e os doentes devem recolher a saliva para dentro de tubos *falcon* previamente pesados, nos tempos pré-determinados (4', 8', 10', 15' e 20'). Depois de pesados novamente os tubos *falcon* com a saliva recolhida, foi obtido o volume e fluxo de secreção salivar estimulada gustativamente, medido em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

O procedimento varia consoante o grupo a que pertença o participante. Em relação à intervenção de teste (grupo A), um comprimido com ácido málico (sistema Xeros, Dentaïd® S.L.) deve ser colocado no dorso da língua, procedendo-se à colheita da saliva estimulada gustativamente durante 20 minutos. O doente deve dar uma indicação aos investigadores aquando da dissolução completa do comprimido, para registo desse instante temporal. Relativamente à intervenção de controlo (grupo B), é realizado um bochecho durante 2 minutos com 10 ml da solução fornecida (colutório de receita magistral à base de ácido cítrico) e, imediatamente a seguir, procede-se à colheita da saliva estimulada gustativamente durante 20 minutos.

Entrega dos produtos com estimulantes gustativos salivares

De acordo com protocolo de investigação, nas visitas 2 e 4 foram entregues os produtos contendo os agentes estimulantes gustativos da secreção salivar. Na intervenção de teste, os doentes receberam o sistema Xeros Dentaïd® S.L, constituído por comprimidos com ácido málico, xilitol e flúor, bem como uma pasta dentífrica, gel e colutório. Na intervenção de controlo foi entregue um colutório com ácido cítrico, preparado na farmácia do IPOLFG. A composição exata dos dois produtos encontra-se em anexo (*vide* anexos VIa e VIb). Os doentes foram instruídos no sentido de utilizarem o comprimido com ácido málico ou o colutório com ácido cítrico três vezes por dia, durante duas semanas.

IV.2.4.4. Procedimentos laboratoriais

As salivas recolhidas foram alvo de diversos procedimentos laboratoriais, com vista à determinação do pH salivar, da capacidade de tampão e da concentração do flúor libertado na saliva.

Medição do pH salivar

O pH salivar das amostras foi determinado com um medidor de pH GLP 22 (Crison[®], Barcelona, Spain). Os valores de pH foram registados em intervalos de 20 segundos, uma função predefinida no aparelho. Três medições por amostra foram feitas, tendo sido calculada uma média aritmética. O medidor de pH foi inspecionado a cada 20 medições, usando tampões padronizados para aferir se as leituras estavam corretas. O pH foi medido nas amostras colhidas ao fim de 15 minutos sem estimulação, ao fim de 8 minutos de estimulação mecânica, e ainda aos 4, 8, 10, 15 e 20 minutos de estimulação gustativa.

Calibração do medidor de pH

A calibração deste instrumento deve ser efetuada com as soluções tampão à temperatura ambiente e utilizando-se o microelectrodo (INLAB 423[®], Metler Toledo, OH, USA), uma vez que os volumes a medir são pequenos. As soluções utilizadas são as soluções tampão de pH 4 e 7, que abrangem o intervalo de interesse (para o pH de 5,5).

Deverá ser procurada a opção de calibração e seguidas as instruções: colocar o microelectrodo no tampão de pH=7 e esperar até que a medida estabilize; retirar o microelectrodo e limpar devidamente com água desionizada, secando de seguida com papel de laboratório; colocar o microelectrodo no tampão de pH=4 e esperar até que a medida estabilize; caso alguma das medidas não seja registada como estável, deverá repetir-se o protocolo de calibração do aparelho.

Determinação da capacidade tampão

A capacidade tampão da saliva foi determinada pelo método modificado por Kitasako e colaboradores, publicado em 2005 (Kitasako e col., 2005). Depois da colheita inicial da saliva estimulada mecanicamente durante 8 minutos, 500 µL foram colocados num

eppendorf (Eppendorf[®], Hamburg, Germany) e um microelectrodo de pH (INLAB 423[®], Mettler Toledo, OH, USA) foi utilizado para medir imediatamente o valor de pH durante 30 segundos.

Posteriormente, dez microlitros de 0,1 N ácido hidrocloreídrico foram adicionados ao *eppendorf*, a amostra foi misturada no aparelho de *vortex*, estabilizada durante escassos segundos e o pH foi lido. Até um total de 160 µL de HCl foi titulado, obtendo-se uma curva de titulação para cada doente e determinando-se assim a capacidade de tampão salivar. Com 50 µL do HCl titulado, a capacidade tampão foi incluída numa das 3 categorias seguintes: elevada capacidade de tampão (pH superior a 5,5), média (pH entre 4,5 e 5,5) e baixa (pH inferior a 4,5). A capacidade tampão da saliva é considerada um dos fatores com maior influência na proteção do esmalte dentário.

Determinação da concentração de flúor salivar

A concentração de flúor salivar foi determinada nas amostras de saliva basal, bem como na estimulada gustativamente com o colutório à base de ácido cítrico e com o comprimido com ácido málico (sistema Xeros, Dentaïd[®] S.L.). Para o efeito, utilizou-se o potenciómetro de pH (Modelo GLP22+, Crison) acoplado a um eléctrodo de ião seletivo de flúor (DC219-F, Mettler Toledo).

Retirou-se 1 ml das amostras de saliva estimulada quimicamente com uma pipeta para um tubo *falcon* de 15 ml e adicionou-se 0,1 ml de TISAB III (nos casos em que as amostras eram inferiores a 1 ml, juntou-se água pura até perfazer 1 ml de amostra e adicionou-se então 0,1 ml de TISAB III, registando-se a quantidade exata de água adicionada à amostra para calcular a concentração inicial da mesma).

Colocaram-se todos os tubos *falcon* com as amostras no *vortex mixer* e, de seguida, com o potenciómetro ligado e seleccionada a curva de calibração padrão, iniciou-se cada medição. Para tal, abriu-se cada tubo *falcon* e deixou-se a ponta do eléctrodo submersa pela amostra, deixando estabilizar e apontando o valor medido. Retirou-se o tubo *falcon* e limpou-se o eléctrodo com água desionizada, secando de seguida com papel de laboratório.

Realizaram-se duas medições por cada amostra. Se na primeira medição a concentração determinada não estiver dentro das soluções padrões da curva de calibração

padrão, no menu deverá escolher-se a curva dentro da qual se encontra a concentração pretendida e fazer-se nova medição.

Calibração do medidor de flúor

Para traçar as curvas de calibração é necessária uma solução padrão de fluoretos 1000 ppm. Deverão ser usadas quatro curvas de calibração, sendo que cada uma apresenta as seguintes soluções padrão: 1ª curva (0 ppm; 0,1 ppm; 0,5 ppm; 1 ppm; 1,5 ppm), 2ª curva (1 ppm; 5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 30 ppm), 3ª curva (10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; 30 ppm; 40 ppm) e 4ª curva (30 ppm; 40 ppm; 50 ppm; 60 ppm; 70 ppm).

Para preparação das soluções padrão: retirar 1 ml da solução de 1000 ppm e juntar 9 ml de água pura num tubo *falcon* de 15 ml; a partir desta, preparar todas as soluções padrão até 5 ppm; levar à misturadora e retirar desta solução de 100 ppm os volumes indicados para cada solução: 70 ppm (0,7 ml + 0,3 ml de água pura), 60 ppm (0,6 ml + 0,4 ml de água pura), 50 ppm (0,5 ml + 0,5 ml de água pura), 40 ppm (0,4 ml + 0,6 ml de água pura), 30 ppm (0,3 ml + 0,7 ml de água pura), 20 ppm (0,2 ml + 0,8 ml de água pura), 15 ppm (0,15 ml + 0,85 ml de água pura) e 10 ppm (0,1 ml + 0,9 ml de água pura).

Para as soluções padrão com concentrações inferiores a 5 ppm: preparar 2 ml de uma solução de 5 ppm; retirar, para isso, 0,1 ml da solução de 100 ppm e juntar 1,9 ml de água pura; preparar as restantes soluções padrões: 5 ppm (1 ml da anterior), 1,5 ppm (0,3 ml + 0,7 ml de água pura), 1 ppm (0,2 ml + 0,8 ml de água pura), 0,5 ppm (0,1 ml + 0,9 ml de água pura) e 0,1 ppm (0,02 ml + 0,98 ml de água pura).

Para obter estas soluções padrão de calibração, diluir então a quantidade referida da solução padrão de fluoretos de 1000 ppm em água pura como anteriormente descrito, por forma a obter 1 ml de cada solução padrão apresentada, em tubos *falcon* de 15 ml. Com uma pipeta retirar 0,1 ml de TISAB III (10:1) e adicionar a cada tubo *falcon* com as soluções padrão e levá-los ao *vortex mixer*.

De seguida ligar o potenciómetro e em cada curva de calibração determinar as soluções padrão a medir. Seguir as instruções e em cada medição colocar o respetivo tubo *falcon* com a solução indicada no aparelho, sendo que a membrana do eléctrodo deve ficar submersa na solução e deixar estabilizar a medição; retirar o tubo *falcon* e limpar o

eléctrodo com água desionizada e secando de seguida com papel de laboratório; e, sucessivamente, medir as soluções previamente determinadas e indicadas pelo aparelho.

Assim, será obtido o valor da concentração de iões de flúor em ppm, pela regressão linear da curva de calibração determinada. A segunda curva é a padrão para todas as medições. Apenas serão utilizadas as outras curvas se o valor de concentração medido estiver abaixo ou acima das concentrações de 1 ppm ou 30 ppm, com a 1ª ou a 3ª curvas, respetivamente.

IV.2.5. Variáveis do estudo

IV.2.5.1. Variáveis independentes

As variáveis independentes ou preditivas deste estudo são as seguintes:

- a administração do comprimido de ácido málico, flúor e xilitol (intervenção de teste ou A);
- a administração do colutório à base de ácido cítrico (intervenção de controlo ou B).

IV.2.5.2. Variáveis dependentes (desfechos primários e secundários)

As variáveis dependentes ou de desfecho deste estudo são as seguintes:

- o fluxo salivar, medido através de sialometrias em repouso e estimuladas mecânica e gustativamente (em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$);
- o grau de xerostomia, percecionada e relatada pelos doentes (pontuação dos questionários SXI e GRIX);
- as alterações objetivas da cavidade oral decorrentes da hipossalialia, registadas pelo clínico (pontuação do questionário ODMQ);

- o impacto na qualidade de vida dos doentes (pontuação das respostas ao questionário OHIP-14, total e análise por subdimensões);
- o pH salivar, determinado nos fluxos salivares basal e estimulados mecânica e gustativamente, com recurso a potenciómetros com microelectrodos (variação e tempo total abaixo de 4,5), bem como a capacidade tampão, aferida por titulação colorimétrica (alta, média ou baixa);
- a libertação de flúor na saliva, determinada nos fluxos salivares basal e estimulado gustativamente, registando-se a quantidade total e variação durante o período de estimulação (em mg), bem como a sua concentração ao longo do tempo (em ppm).

Desfechos primários

Os desfechos primários são os valores dos fluxos salivares, bem como as pontuações resultantes da aplicação dos questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida, obtidas antes e depois de administradas as intervenções. Os fluxos salivares induzidos pelo estimulante gustativo serão expressos em ml.min^{-1} numa média do fluxo obtido nos diferentes tempos. Os fluxos salivares totais serão calculados como a média do volume total de saliva estimulada, dividida pelos 20 minutos correspondentes ao tempo total de cada série experimental. Já os débitos salivares finais serão definidos como a diferença entre o fluxo estimulado e o fluxo basal.

Desfechos secundários

Os desfechos secundários incluem a variação do pH salivar e a presença de flúor na saliva. As variações do pH serão expressas como uma média das três medições das amostras obtidas nos tempos definidos. O potencial erosivo será determinado pelo tempo de exposição, em minutos, a pH inferior a 4,5. Para calcular o risco comparativo, uma avaliação secundária dicotómica dos resultados será considerada, nomeadamente a presença ou ausência de períodos de tempo superior a 1 minuto de exposição a pH menor que 4,5 (tendo sido registados como eventos). Análises adicionais foram feitas para calcular a redução absoluta do risco (RAR) e o número necessário tratar (NNT), em função das respetivas taxas de eventos.

IV.2.6. Análise estatística

Tendo em conta que os dois agentes estimulantes testados se apresentam em diferentes sistemas de aplicação (comprimido e colutório), não foi possível a ocultação da aleatorização da intervenção junto dos doentes e dos clínicos. No entanto, os dados recolhidos e resultantes deste estudo foram analisados por um investigador independente, cego relativamente à alocação dos participantes a cada grupo, identificados nas grelhas de resultados como A ou B. Toda a análise estatística foi realizada com recurso a um programa estatístico informático (SPSS v.23.0, Inc., Chicago, IL, USA).

As variáveis discretas ou categóricas foram analisadas com recurso ao teste exato de Fisher e comparação direta de intervalos de confiança de 95%. Usou-se o teste Z para testar as diferenças entre os grupos sempre que expressas como proporções. Os resultados foram comparados por testes de hipóteses do tipo t de Student independente ou emparelhado conforme indicado para as diferenças entre e dentro dos grupos, respetivamente. Em alternativa, usou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney, quando não se verificou a normalidade das variáveis. Foram ainda usados o teste qui-quadrado, bem como o teste de análise de variância (ANOVA) ou o teste de Kruskal-Wallis, conforme havia ou não uma distribuição normal das variáveis.

Em termos de investigação científica baseada na avaliação de resultados relacionados com o doente (*patient related outcomes* - PROs), é amplamente aceite que a simples expressão de pontuações agregadas e a determinação de diferenças estatisticamente significativas são insuficientes para a descrição e interpretação dos desfechos obtidos. Por isso, alterações na distribuição das pontuações, o tamanho do efeito (*effect size* - ES) calculado através da equação Glass Δ (Fan e Konold, 2010; Ialongo, 2016), a média da resposta padronizada (*standardized response mean* - SRM) e o erro padrão de medição (*standard error of measurement* - SEM) foram calculados de acordo com as recomendações da literatura publicada nesta área (Tsakos e col., 2012). O ES e o SRM foram considerados pequenos (<0.3), moderados ($0.3-0.8$) ou amplos (≥ 0.8).

Um modelo univariado linear geral foi executado para determinar o contributo de possíveis variáveis explanatórias nos desfechos primários e secundários, designadamente o

produto da intervenção (comprimido com ácido málico ou colutório à base de ácido cítrico), período da administração (antes ou depois do *cross over*), situação profissional (empregado, desempregado ou reformado), estado civil (solteiro, casado, divorciado ou viúvo), qualificação académica (ensino primário, secundário ou universitário), residência própria (detentor ou não), prótese removível (portador ou não) e presença de doença periodontal (com ou sem necessidade de tratamento).

Como a abordagem bivariada não tem em conta quaisquer efeitos do desenho experimental com dois braços cruzados (assumindo uma distribuição aleatória sobre o verdadeiro efeito do tratamento), este modelo possibilitou a contabilização de efeitos de período, período por interação de tratamento e paciente por período de interação (Khalessi e col., 2004). Comparações entre pares com o ajuste de Bonferroni foram realizadas entre os dois grupos de intervenção e a significância foi fixada em $\alpha = 0,05$.

IV.2.7. Questões éticas e deontológicas

Todos os procedimentos e técnicas estão devidamente suportados cientificamente, de acordo com as normas de boas práticas clínicas e em rigoroso respeito pelas recomendações constantes da *Declaration of Helsinki*, da *World Medical Association*.

O protocolo de estudo foi aprovado pelas entidades competentes das instituições envolvidas. Foram solicitadas e concedidas as autorizações da Comissão de Ética e do Centro de Investigação do IPOLFG, cujos documentos se encontram em anexo (*vide* anexos Va e Vb).

O consentimento informado, livre e esclarecido, foi obtido por escrito por parte de todos os participantes elegíveis antes da sua admissão neste ensaio clínico (*vide* anexo IVb).

**VALIDAÇÃO
TRANSCULTURAL DE
QUESTIONÁRIOS DE
SAÚDE ORAL**

V.1. VALIDAÇÃO transcultural DE QUESTIONÁRIOS DE SAÚDE ORAL

Os participantes neste estudo foram selecionados a partir de uma população de doentes oncológicos acompanhados no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPOLFG. A amostra estudada incluiu 50 doentes recrutados no âmbito do ensaio clínico de avaliação de estimulantes gustativos da secreção salivar. No entanto, apenas 37 indivíduos completaram o estudo, tendo realizado as duas visitas previstas no protocolo de investigação. Os restantes 13 doentes desistiram de participar no projeto, devido a complicações associadas à doença oncológica.

Nesta amostra foram aplicados os seguintes questionários: *summated xerostomia inventory* (SXI), *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ), *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ) e *oral health impact profile* (OHIP-14).

Na primeira visita, para além da administração dos questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida, realizaram-se as sialometrias basal e estimulada mecanicamente, com recurso a um cubo de parafina. Já na segunda visita, agendada para duas semanas depois, apenas foram preenchidos os questionários de saúde. A sistematização esquemática do desenho experimental, bem como do processo de recrutamento e participação neste estudo surge na figura 2.

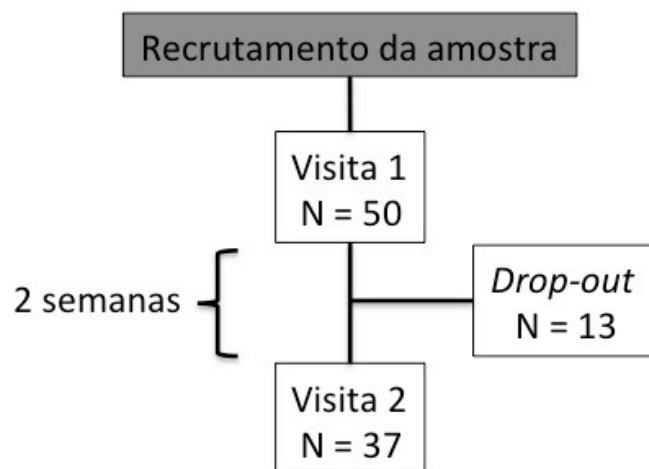


Figura 2 - Fluxograma do desenho experimental com os resultados do recrutamento e participação da amostra no estudo para validação de questionários.

V.2. RESULTADOS DA INVESTIGAÇÃO

V.2.1. Caraterização da amostra

Os 37 participantes que completaram o estudo apresentavam uma média de idade de 59,89 anos (com um desvio padrão de 10,314), tendo variado entre os 37 e os 87 anos. A maioria pertencia ao género masculino (81,1%), tendo sido incluídas apenas 7 mulheres (18,9%).

Em todos os doentes foram realizadas sialometrias para determinação dos fluxos salivares em repouso e estimulado. O fluxo salivar basal médio foi de $0,246 \text{ ml.min}^{-1}$ (com um desvio padrão de $\pm 0,294$). Já o fluxo salivar estimulado mecanicamente médio foi de $0,648 \text{ ml.min}^{-1}$ (com um desvio padrão de $\pm 0,619$).

Mais de metade dos doentes foram recrutados imediatamente após o diagnóstico de cancro, não se apresentando, por isso, ainda hipossiálicos. Já em 22 casos, o recrutamento teve lugar apenas depois de realizado o tratamento oncológico que incluiu a radioterapia, conduzindo, assim, à hipofunção salivar.

As caraterísticas demográficas da amostra (género e idade), bem como os valores da secreção salivar (fluxos basal e estimulado mecanicamente) encontram-se sumariados na tabela 5.

Variável	Valor	Unidade
<i>Amostra estudada (N)</i>	37	-
<i>Género (masculino/feminino)</i>	30/7	-
<i>Idade (média e d.p.)</i>	59.89 ± 10.314	Anos
<i>Fluxo salivar basal (média e d.p.)</i>	0.246 ± 0.294	ml.min^{-1}
<i>Fluxo salivar estimulado (média e d.p.)</i>	0.648 ± 0.619	ml.min^{-1}

Tabela 5 - Caraterísticas demográficas e salivares da amostra estudada no IPOLFG.

A validade de construção dos questionários deve ser estudada por correlação com outras medidas externas utilizadas para a avaliação da xerostomia. Alguns estudos usam uma pergunta isolada de autopercepção da sensação de secura bucal, num teste de dimensionalidade única, para a verificação da validade do questionário (Thomson e col., 1999a; Thomson e Williams, 2000). Por isso, neste caso, para além da correlação entre a pontuação total e os fluxos de secreção salivar (basal, estimulado e diferencial), foi também estudada a correlação com as respostas à seguinte pergunta padrão:

Com que frequência sente a boca seca?

(1) *Nunca*; (2) *Ocasionalmente*; (3) *Frequentemente*; (4) *Sempre*.

Os resultados absolutos e médios obtidos nas duas consultas, bem como a frequência e percentagem de cada resposta, encontram-se nas tabelas 6, 7 e 8, respetivamente. Os gráficos com as percentagens das respostas nas visitas 1 e 2 surgem nas figuras 3 e 4, respetivamente.

Pergunta padrão	Visita 1		Visita 2	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
<i>Total</i>	2.22	0.947	2.35	0.857

Tabela 6 - Resultados das pontuações da pergunta padrão nas duas visitas.

Pergunta Padrão	Visita 1		Visita 2	
	Frequência	Percentagem	Frequência	Percentagem
<i>(1) Nunca</i>	8	21.6	4	10.8
<i>(2) Ocasionalmente</i>	18	48.6	21	56.8
<i>(3) Frequentemente</i>	6	16.2	7	18.9
<i>(4) Sempre</i>	5	13.5	5	13.5
<i>Total</i>	37	100.0	37	100.0

Tabela 7 - Frequência e percentagem das respostas da pergunta padrão nas duas visitas.

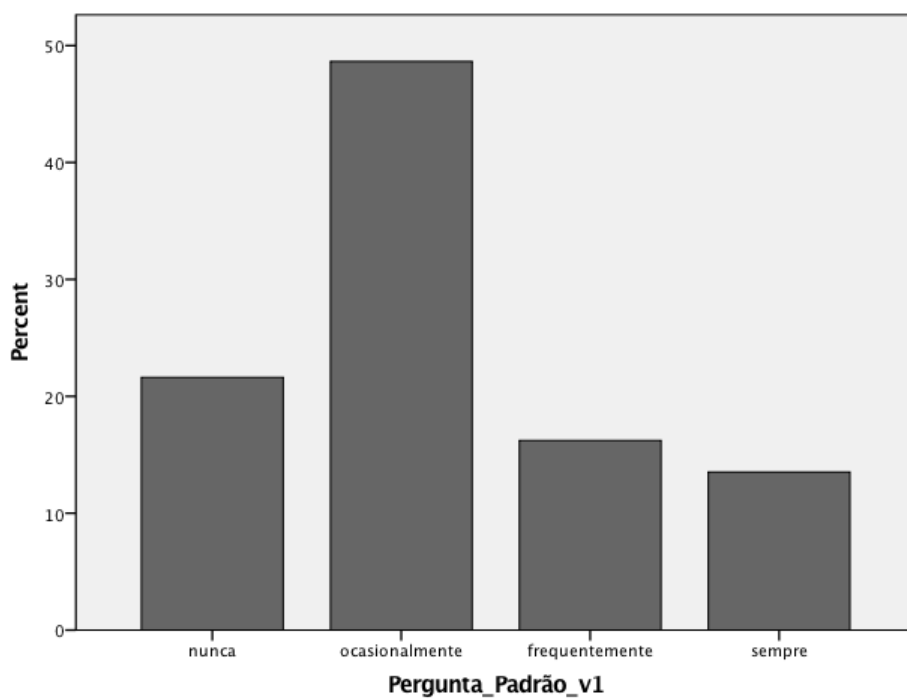


Figura 3 - Gráfico com a percentagem das respostas da pergunta padrão na visita 1.

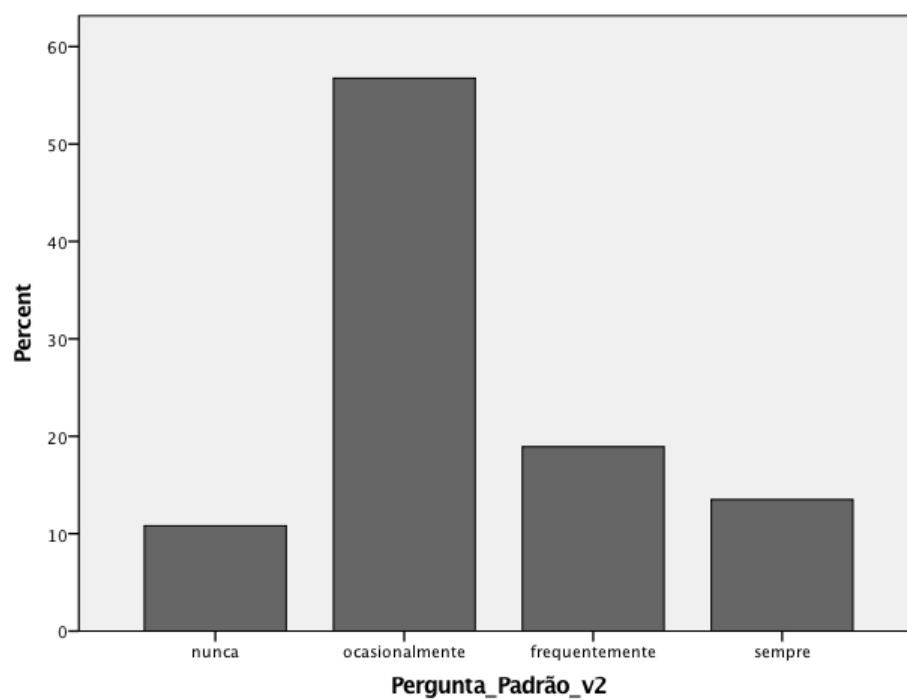


Figura 4 - Gráfico com a percentagem das respostas da pergunta padrão na visita 2.

Participante	Visita 1	Visita 2
<i>1</i>	1	1
<i>2</i>	2	3
<i>3</i>	1	1
<i>4</i>	1	3
<i>5</i>	2	2
<i>6</i>	1	2
<i>7</i>	2	2
<i>8</i>	3	2
<i>9</i>	4	4
<i>10</i>	2	2
<i>11</i>	2	2
<i>12</i>	2	2
<i>13</i>	1	1
<i>14</i>	1	1
<i>15</i>	1	3
<i>16</i>	3	3
<i>17</i>	4	2
<i>18</i>	2	4
<i>19</i>	3	2
<i>20</i>	3	3
<i>21</i>	2	2
<i>22</i>	2	2
<i>23</i>	3	2
<i>24</i>	4	3
<i>25</i>	2	2
<i>26</i>	2	2
<i>27</i>	2	4
<i>28</i>	2	2
<i>29</i>	4	4
<i>30</i>	2	2
<i>31</i>	2	3
<i>32</i>	4	2
<i>33</i>	2	2
<i>34</i>	3	4
<i>35</i>	2	2
<i>36</i>	2	2
<i>37</i>	1	2

Tabela 8 - Dados obtidos por cada participante na pergunta padrão na visita 1 e 2.

V.2.2. *Summated xerostomia inventory (SXI)*

A versão portuguesa do *summated xerostomia inventory* (VP-SXI) foi a seguinte:

1. *Sinto a boca seca durante as refeições*
2. *Sinto a boca seca*
3. *Tenho dificuldade em comer alimentos secos*
4. *Tenho dificuldade em engolir certos alimentos*
5. *Sinto os lábios secos*

Pontuação: (1) *nunca*, (2) *ocasionalmente* e (3) *com frequência*.

A escala de pontuação varia entre 1 e 3, perfazendo um total do questionário variável entre 5 e 15 pontos. A média da pontuação total na primeira visita foi de 9,16 (com um desvio padrão de $\pm 2,489$). Duas semanas depois, na segunda aplicação, a média foi de 9,65 (com um desvio padrão de $\pm 2,606$). As pontuações médias para todas as perguntas do questionário obtidas nas duas consultas estão apresentadas na tabela 9 e nas figuras 5 e 6.

Pergunta da VP-SXI	Visita 1		Visita 2	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	1.30	0.520	1.35	0.633
2	1.97	0.726	2.22	0.672
3	2.14	0.948	2.24	0.925
4	1.92	0.894	1.81	0.908
5	1.81	0.739	2.03	0.645
Total	9.16	2.489	9.65	2.606

Tabela 9 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-SXI (média e desvio padrão).

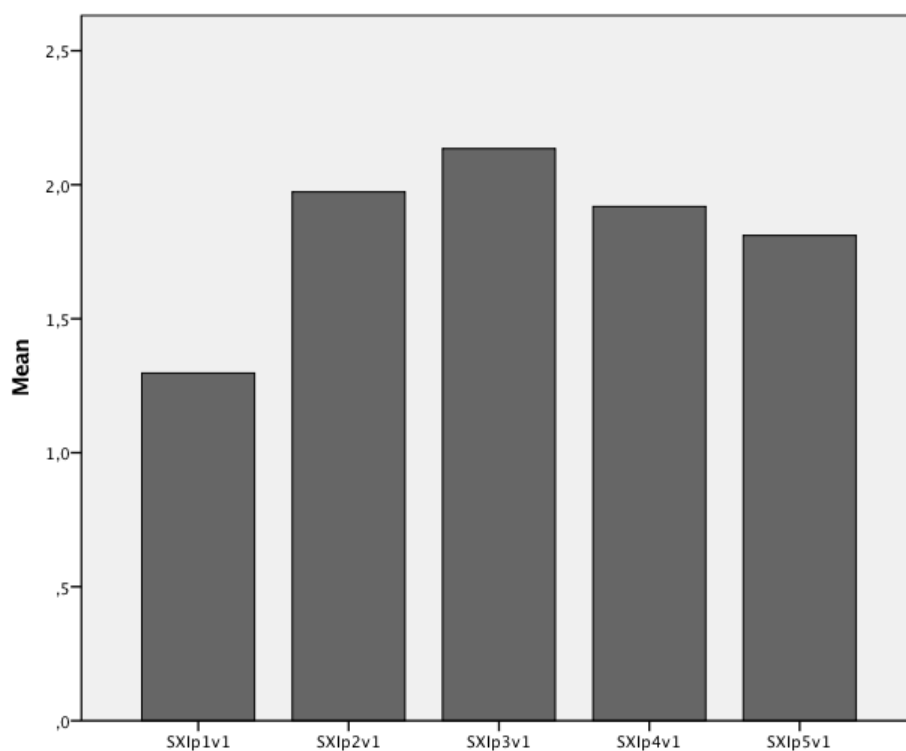


Figura 5 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-SXI na visita 1.

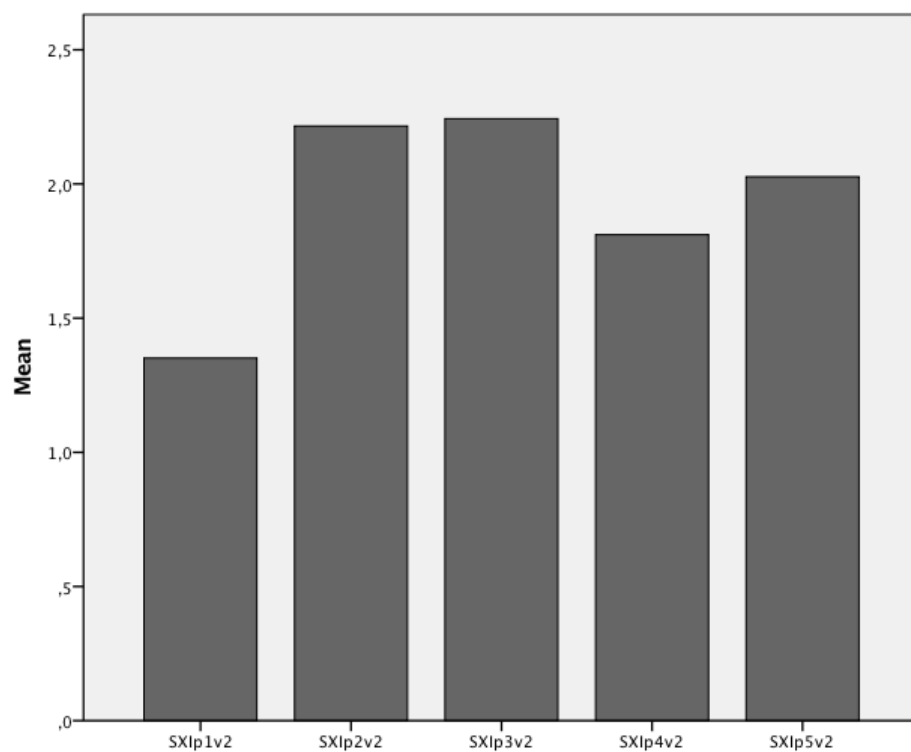


Figura 6 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-SXI na visita 2.

Os dados obtidos por todos os participantes nas visitas 1 e 2 são apresentados, respetivamente, nas tabelas 12 e 13. Na figura 7 surgem as *boxplots* relativas às pontuações totais obtidas em cada uma das administrações da versão portuguesa do SXI. Na visita 1 a mediana foi 9 e a amplitude interquadril foi 5, enquanto que na visita 2 a mediana foi 10 e a amplitude interquadril foi 4.

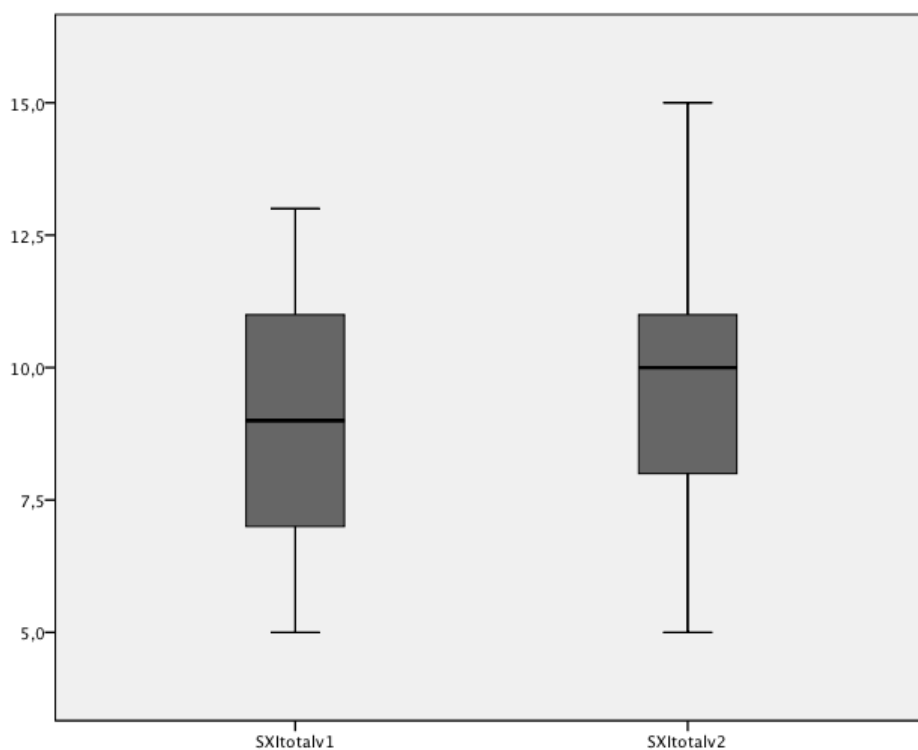


Figura 7 - Gráfico com as pontuações totais da VP-SXI na duas visitas.

Na primeira visita as pontuações variaram entre 5 e 13. Registaram-se 4 casos com a pontuação mínima de 5 pontos (10,8%) e nenhum doente obteve o resultado máximo de 15 pontos. Na tabela 10 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-SXI na visita 1. Na figura 8 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da primeira consulta. Já na segunda visita as pontuações variaram entre 5 e 15. Foram registados 3 casos com a pontuação mínima de 5 pontos (8,1%) e 2 doentes obtiveram o resultado máximo de 15 pontos (5,4%). Na tabela 11 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-SXI na visita 2. Na figura 9 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da segunda consulta.

VP-SXI Total	Visita 1	
	Frequência	Percentagem
5	4	10.8
6	3	8.1
7	3	8.1
8	4	10.8
9	7	18.9
10	2	5.4
11	5	13.5
12	7	18.9
13	2	5.4
14	0	0.0
15	0	0.0
Total	37	100.0

Tabela 10 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-SXI na visita 1.

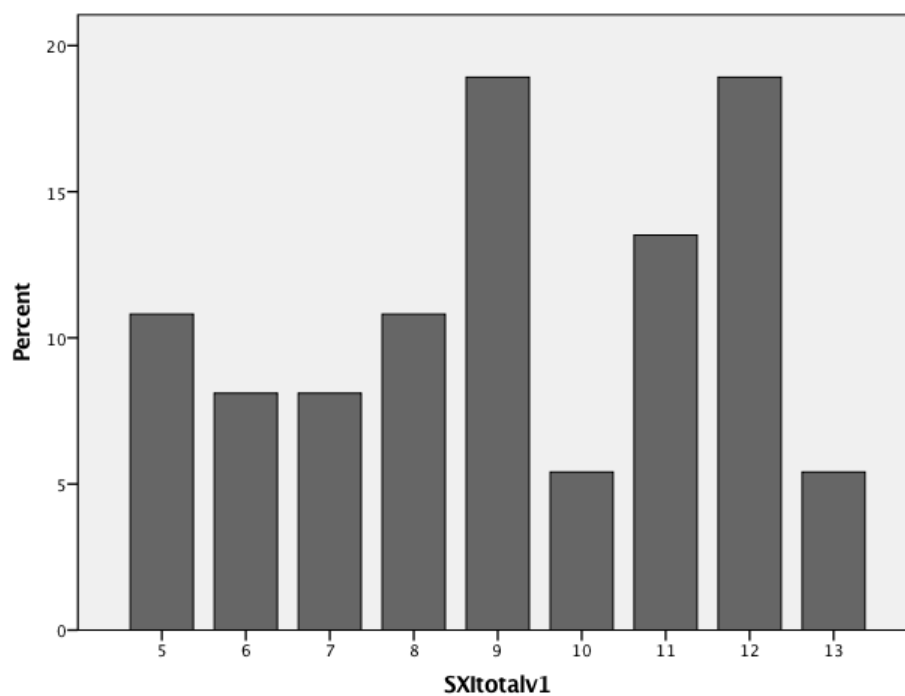


Figura 8 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-SXI na visita 1.

VP-SXI Total	Visita 2	
	Frequência	Porcentagem
5	3	8.1
6	0	0.0
7	6	16.2
8	5	13.5
9	1	2.7
10	8	21.6
11	7	18.9
12	2	5.4
13	2	5.4
14	1	2.7
15	2	5.4
Total	37	100.0

Tabela 11 - Frequência e porcentagem da pontuação total da VP-SXI na visita 2.

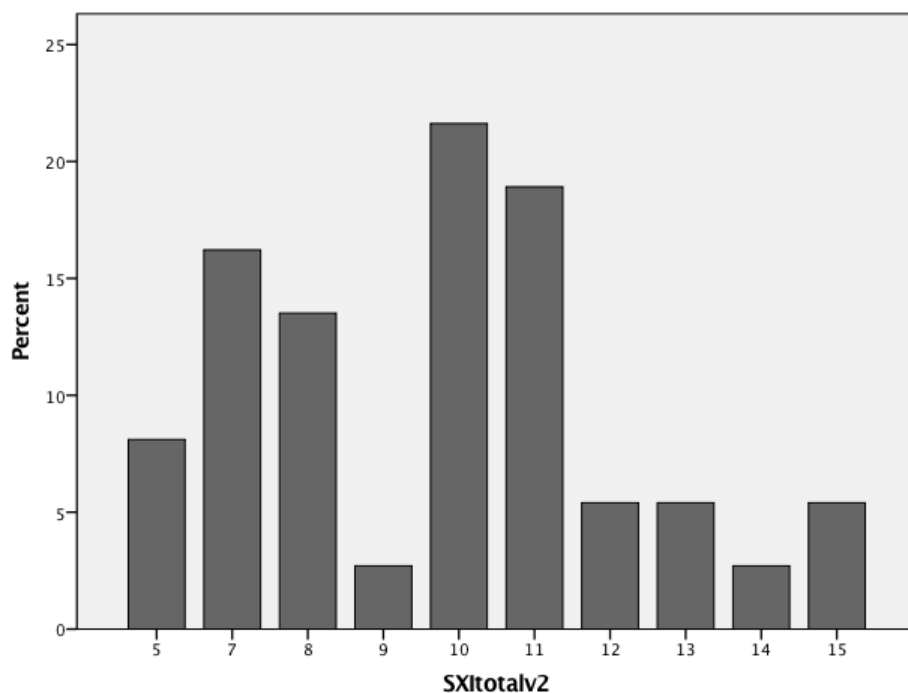


Figura 9 - Gráfico com as porcentagens da pontuação total da VP-SXI na visita 2.

Participante	Questão 1	Questão 2	Questão 3	Questão 4	Questão 5	Total
<i>1</i>	1	1	3	3	1	9
<i>2</i>	1	2	2	3	2	10
<i>3</i>	1	1	1	1	1	5
<i>4</i>	2	1	1	1	1	6
<i>5</i>	1	2	3	3	1	10
<i>6</i>	1	1	1	2	1	6
<i>7</i>	2	2	1	1	2	8
<i>8</i>	1	3	1	1	2	8
<i>9</i>	1	3	3	3	2	12
<i>10</i>	2	2	1	1	2	8
<i>11</i>	2	2	1	1	1	7
<i>12</i>	1	1	2	2	2	8
<i>13</i>	1	1	1	1	1	5
<i>14</i>	1	1	1	1	1	5
<i>15</i>	1	1	1	1	1	5
<i>16</i>	1	3	3	1	1	9
<i>17</i>	3	3	1	2	3	12
<i>18</i>	1	2	1	1	1	6
<i>19</i>	1	2	3	3	2	11
<i>20</i>	2	3	2	1	3	12
<i>21</i>	1	1	3	2	2	9
<i>22</i>	1	2	3	1	2	9
<i>23</i>	2	3	3	3	2	13
<i>24</i>	1	3	3	3	3	13
<i>25</i>	1	2	3	2	1	9
<i>26</i>	2	2	3	2	2	11
<i>27</i>	2	2	3	3	1	11
<i>28</i>	1	2	3	3	2	11
<i>29</i>	2	3	2	2	3	12
<i>30</i>	1	2	3	3	3	12
<i>31</i>	1	2	3	3	3	12
<i>32</i>	1	1	3	1	3	9
<i>33</i>	1	2	3	1	2	9
<i>34</i>	1	3	3	3	2	12
<i>35</i>	1	2	1	2	1	7
<i>36</i>	1	2	1	1	2	7
<i>37</i>	1	2	3	3	2	11

Tabela 12 - Dados obtidos por cada participante na VP-SXI na visita 1.

Participante	Questão 1	Questão 2	Questão 3	Questão 4	Questão 5	Total
1	1	2	3	3	1	10
2	1	3	1	3	2	10
3	1	1	1	1	1	5
4	2	1	2	1	2	8
5	1	2	3	3	2	11
6	1	2	3	2	2	10
7	2	2	1	1	2	8
8	2	3	1	1	3	10
9	3	3	3	3	3	15
10	1	2	1	1	2	7
11	1	2	1	1	2	7
12	1	1	2	1	2	7
13	1	1	1	1	1	5
14	1	1	1	1	1	5
15	1	2	1	1	2	7
16	2	3	3	2	2	12
17	1	2	1	1	2	7
18	3	3	3	2	3	14
19	1	3	3	3	3	13
20	1	3	3	1	3	11
21	1	2	3	1	2	9
22	1	2	3	3	2	11
23	1	2	2	1	2	8
24	1	3	3	3	3	13
25	1	2	3	1	1	8
26	1	2	3	3	2	11
27	1	3	3	3	1	11
28	1	2	2	3	2	10
29	2	3	3	2	2	12
30	1	2	3	2	2	10
31	3	3	3	3	3	15
32	1	3	3	1	3	11
33	2	2	3	1	2	10
34	2	3	1	3	2	11
35	1	2	3	1	1	8
36	1	2	1	1	2	7
37	1	2	3	2	2	10

Tabela 13 - Dados obtidos por cada participante na VP-SXI na visita 2.

Para avaliação da fiabilidade (consistência interna), reprodutibilidade (fiabilidade de teste sequencial) e validade de construção da VP-SXI foram calculados os coeficientes alfa de Cronbach, de correlação entre itens, de cada item com o total, intra-classe, bem como a correlação com medidas externas, designadamente com os fluxos salivares e com as respostas à pergunta padrão.

A média do coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,623 e de 0,707 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. Retirando o primeiro item na visita 1, o coeficiente sobe para 0,691. Na visita 2, este coeficiente não se altera quando se retira algum item do questionário.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-item (CCII) foi de 0,230 e de 0,443 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. As matrizes de correlação entre os vários itens para as visitas 1 e 2 estão nas tabelas 14 e 15.

VP-SXI v1	<i>Questão 1</i>	<i>Questão 2</i>	<i>Questão 3</i>	<i>Questão 4</i>	<i>Questão 5</i>
<i>Questão 1</i>	1.000	0.316	-0.253	-0.126	0.223
<i>Questão 2</i>	0.316	1.000	0.248	0.253	0.456
<i>Questão 3</i>	-0.253	0.248	1.000	0.636	0.315
<i>Questão 4</i>	-0.126	0.253	0.636	1.000	0.228
<i>Questão 5</i>	0.223	0.456	0.315	0.228	1.000

Tabela 14 - Matriz de correlação entre itens da VP-SXI da visita 1.

VP-SXI v2	<i>Questão 1</i>	<i>Questão 2</i>	<i>Questão 3</i>	<i>Questão 4</i>	<i>Questão 5</i>
<i>Questão 1</i>	1.000	0.404	0.135	0.167	0.452
<i>Questão 2</i>	0.404	1.000	0.360	0.448	0.627
<i>Questão 3</i>	0.135	0.360	1.000	0.420	0.221
<i>Questão 4</i>	0.167	0.478	0.420	1.000	0.199
<i>Questão 5</i>	0.452	0.627	0.221	0.199	1.000

Tabela 15 - Matriz de correlação entre itens da VP-SXI da visita 2.

Os coeficientes de correlação intra-classe (CCIC) e os coeficientes de correlação de cada item com o total (CCIT) para ambas as visitas encontram-se na tabela 16.

Questão da VP-SXI	CCIC			CCIT	
	Média	Mínimo (IC 95%)	Máximo (IC 95%)	Visita 1	Visita 2
1	0.098	-0.200	0.396	0.212	0.451**
2	0.484	0.247	0.721	0.693**	0.810**
3	0.529	0.298	0.760	0.701**	0.708**
4	0.484	0.259	0.709	0.705**	0.739**
5	0.443	0.210	0.676	0.697**	0.618**
Total	0.600**	0.326	0.875	1.000	1.000

(**Correlação é significativa para o nível 0.01)

Tabela 16 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-SXI.

A correlação intra-classe foi obtida através do coeficiente de Pearson. Os valores do CCIC variaram entre 0,098 e 0,529. A média do CCIC para a pontuação total do questionário foi de 0,600 (significativa a 1%).

A correlação item-total foi obtida através do coeficiente de Spearman. Os resultados do CCIT para a primeira visita variaram entre 0,212 e 0,705. Na segunda visita houve uma variação entre 0,451 e 0,810. Com exceção da questão 1 na primeira visita, todos os outros resultados foram significativos a 1%.

A correlação entre a pontuação total do questionário na visita 1 e os fluxos salivares não estimulado ou basal, estimulado mecanicamente e diferencial (estimulado menos basal), também foi estabelecida através da medida correlacional de Pearson. Os coeficientes e os respectivos níveis de significância encontram-se descritos na tabela 17.

Foram ainda obtidos diagramas de dispersão e retas de regressão da pontuação total dos questionários, em função dos diversos fluxos salivares obtidos na primeira visita, apresentados na figura 10.

Pontuação total da VP-SXI	Fluxo salivar basal	Fluxo salivar estimulado	Diferencial dos fluxos salivares
<i>Correlação de Pearson</i>	-0.167	-0.297	-0.252
<i>Significância</i>	0.324	0.074	0.133
<i>Amostra (N)</i>	37	37	37

(Não se verificaram correlações significativas)

Tabela 17 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-SXI na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.

A validade de construção do questionário foi também aferida através da correlação com as respostas à pergunta ‘*Com que frequência sente a boca seca*’, que permite quatro opções de resposta: (1) *Nunca*; (2) *Ocasionalmente*; (3) *Frequentemente*; (4) *Sempre*.

Na visita 1, a correlação entre a pontuação total da VP-SXI e a pergunta padrão é significativa, inferior a 1%, com valor de 0,669 (coeficiente de correlação de Spearman). Foi ainda verificado se existem diferenças significativas na média do total entre cada grupo de respostas, através da aplicação do teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Como resultou um $p\text{-value} = 0.001 < 0.05$, rejeita-se a hipótese nula - H_0 : Não existem diferenças significativas na média do total entre os grupos. Aplicando comparações múltiplas, verificou-se que a média do ‘*nunca*’ é significativamente inferior à média do ‘*frequentemente*’ e do ‘*sempre*’. As correlações com a pergunta padrão na visita 1 surgem nas figuras 11 e 12.

Já na visita 2, a correlação entre a pontuação total da VP-SXI e a pergunta padrão também é significativa, inferior a 1%, com valor de 0,625 (coeficiente de correlação de Spearman). Foi ainda verificado se existem diferenças significativas na média do total entre cada grupo de respostas, através da aplicação do teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Como resultou um $p\text{-value} = 0.002 < 0.05$, rejeita-se a hipótese nula - H_0 : Não existem diferenças significativas na média do total entre os grupos. Aplicando comparações múltiplas, verificou-se que a média do ‘*sempre*’ é significativamente superior à média do ‘*nunca*’ e do ‘*ocasionalmente*’. As correlações com a pergunta padrão na visita 2 surgem nas figuras 13 e 14.

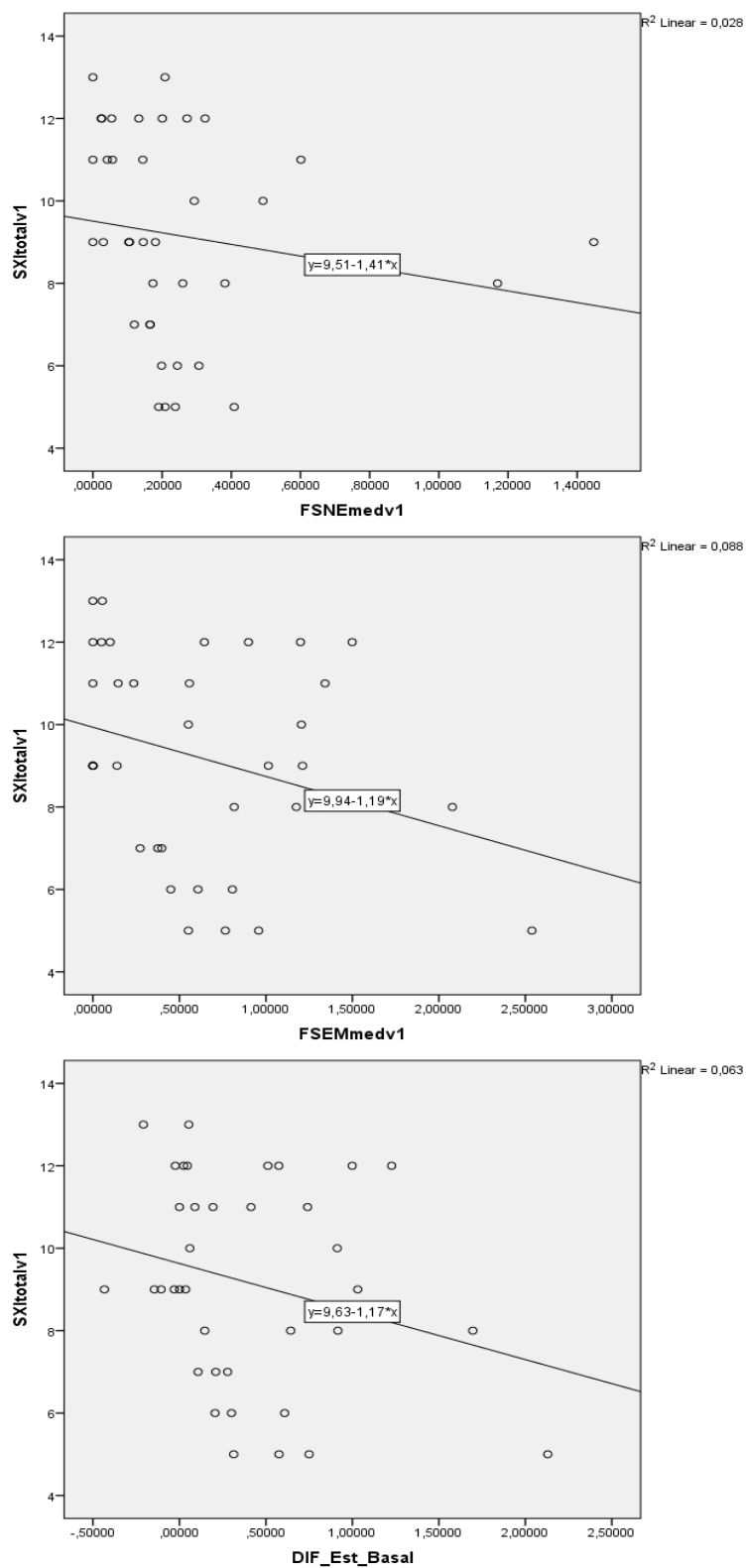


Figura 10 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-SXI na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.

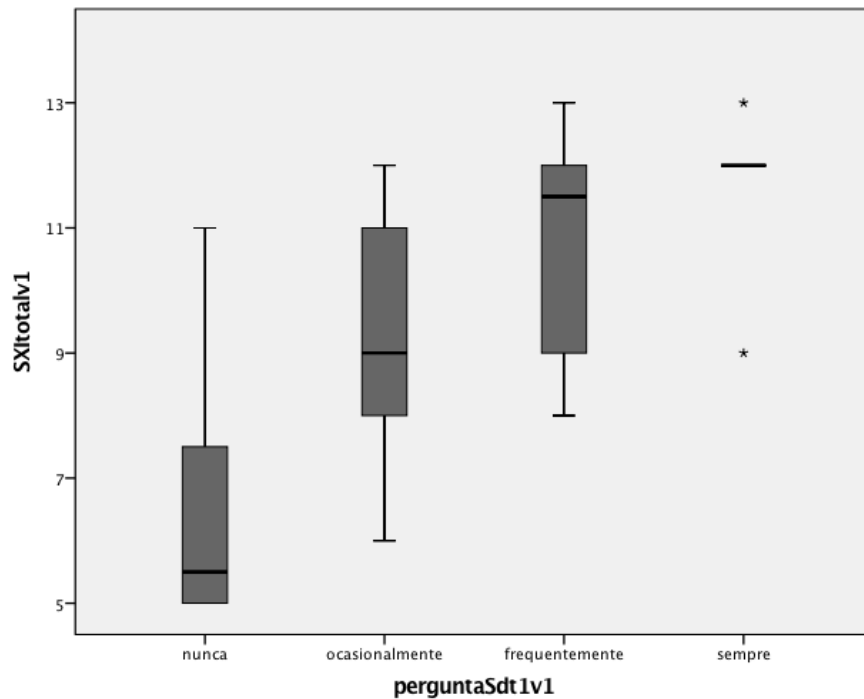


Figura 11 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-SXI com a pergunta padrão na visita 1.

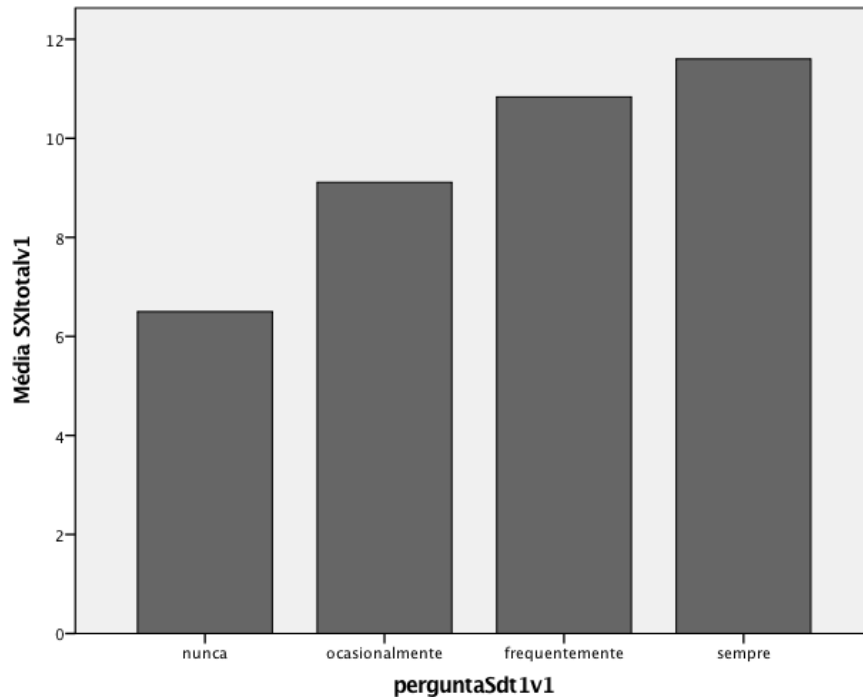


Figura 12 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-SXI com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 1.

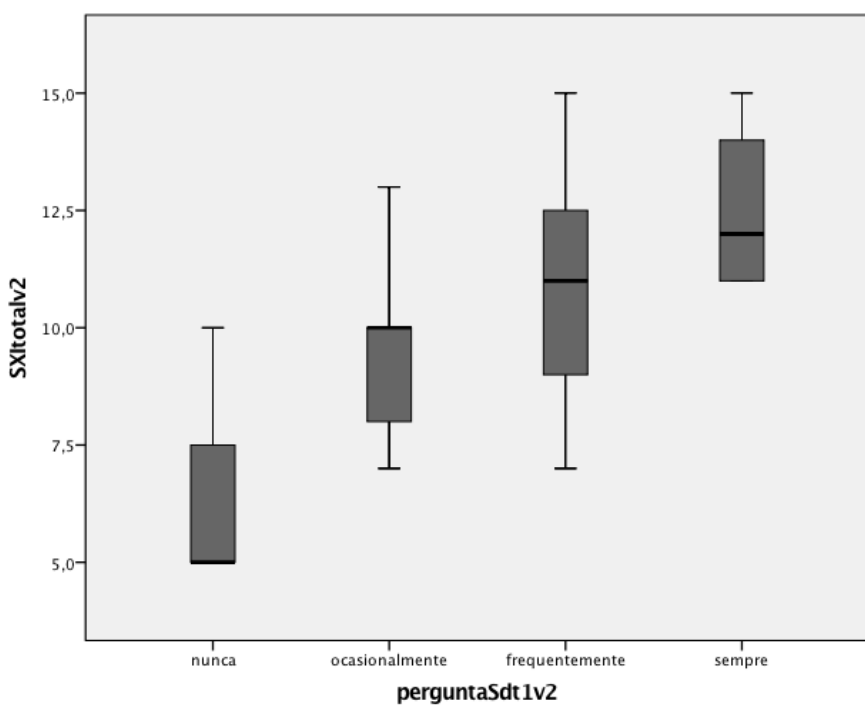


Figura 13 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-SXI com a pergunta padrão na visita 2.

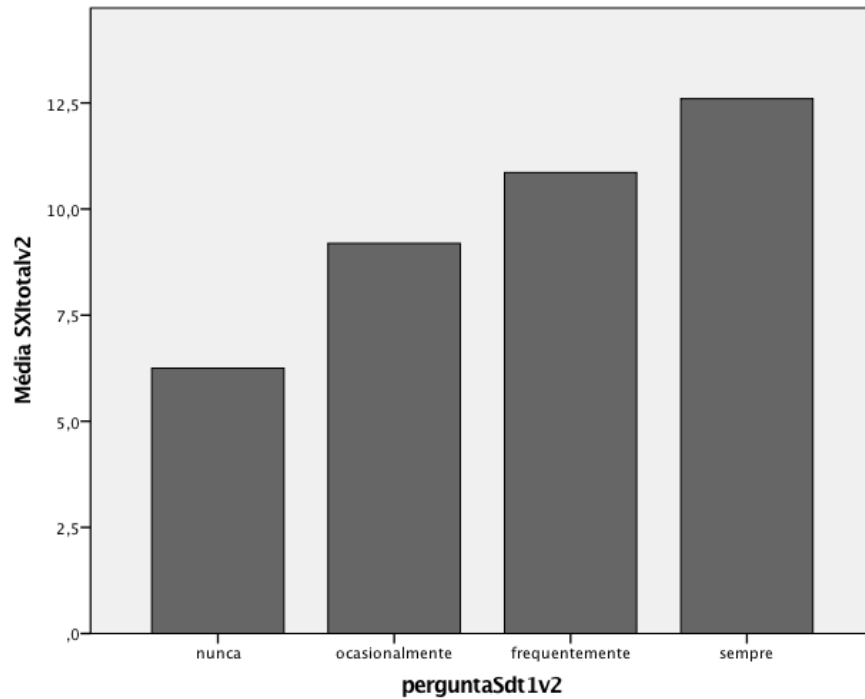


Figura 14 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-SXI com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 2.

V.2.3. *Objective dry mouth questionnaire (ODMQ)*

A versão portuguesa do *objective dry mouth questionnaire* (VP-ODMQ) obtida através tradução e retroversão consecutivas foi a seguinte:

PONTUAÇÃO RELATIVA A SECURA DOS LÁBIOS:

0: secura e cieiro nos cantos dos lábios e/ou contorno labial

1: contorno labial seco

2: tecido seco, gretado e/ou fissurado

3: queilite angular, vermelhidão ou fissuras na comissura

PONTUAÇÃO RELATIVA A SECURA DA MUCOSA BUCAL:

0: normal

1: aspecto seco, mas o tecido não adere à espátula lingual

2: aspecto seco e o tecido adere à espátula lingual

3: aspecto seco, o tecido adere à espátula lingual e a localização de um ou de ambos os canais parotídeos não é aparante

PONTUAÇÃO RELATIVA À RESERVA DE SALIVA:

0: a saliva acumula-se no pavimento bucal

1: a saliva não se acumula no pavimento bucal

PONTUAÇÃO RELATIVA À PALPAÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES:

Sinais de edema grave das glândulas, sensibilidade à palpação ou incapacidade de desencadear a excreção de saliva pelos canais de Wharton ou Stenson. O fluxo limitado a 1 ou 2 gotas, viscoso ou contaminado com sangue ou pus é classificado como ausência de saliva.

0: ausência de qualquer um dos sintomas atrás indicados

1: presença de pelo menos um dos sintomas

A escala de pontuação varia entre 0 e 3 para as duas primeiras perguntas e entre 0 e 1 para as duas últimas, perfazendo um total do questionário variável entre 0 e 8 pontos. Em rigor, contrariamente ao que se passa com os restantes questionários de avaliação da xerostomia, que devem ser preenchidos de acordo com as respostas dadas pelos doentes em função das queixas subjetivas percecionadas e relatadas pelos próprios, no caso do ODMQ o preenchimento deve ser feito pelo clínico, avaliando as alterações objetivas encontradas na cavidade oral.

A média da pontuação total na primeira visita foi de 2,54 (com um desvio padrão de $\pm 2,076$). Duas semanas depois, na segunda aplicação, a média foi de 2,62 (com um desvio padrão de $\pm 1,861$). As pontuações médias para todas as perguntas do questionário obtidas nas duas consultas estão apresentadas na tabela 18 e nas figuras 15 e 16.

Pergunta da VP-ODMQ	Visita 1		Visita 2	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	0.84	0.834	1.08	0.924
2	1.19	1.023	1.11	0.966
3	0.19	0.397	0.16	0.374
4	0.32	0.475	0.27	0.450
<i>Total</i>	2.54	2.076	2.62	1.861

Tabela 18 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-ODMQ (média e desvio padrão).

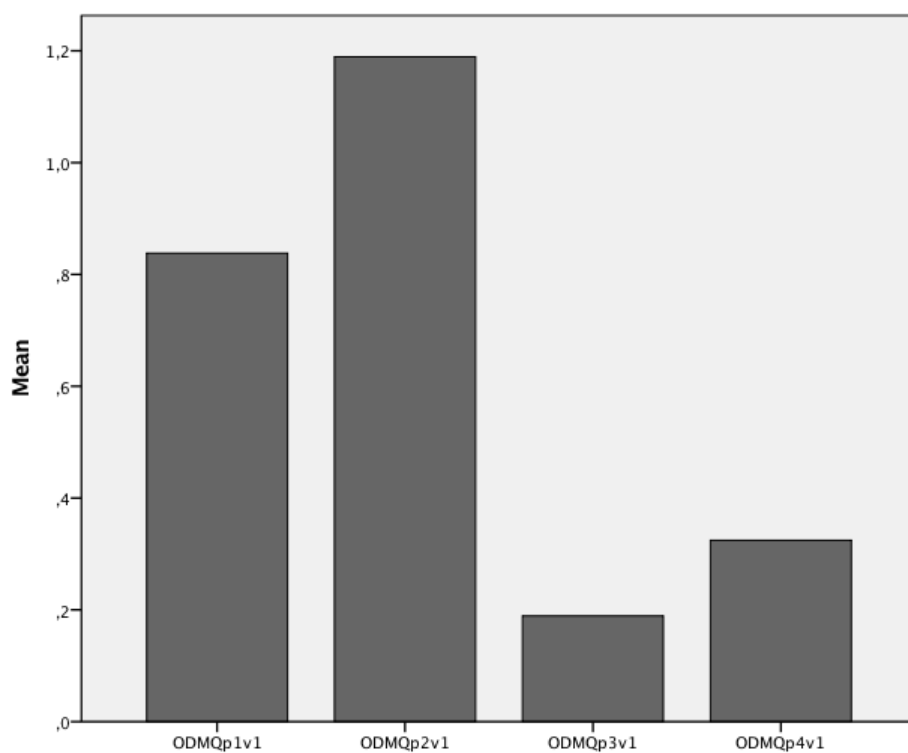


Figura 15 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-ODMQ na visita 1.

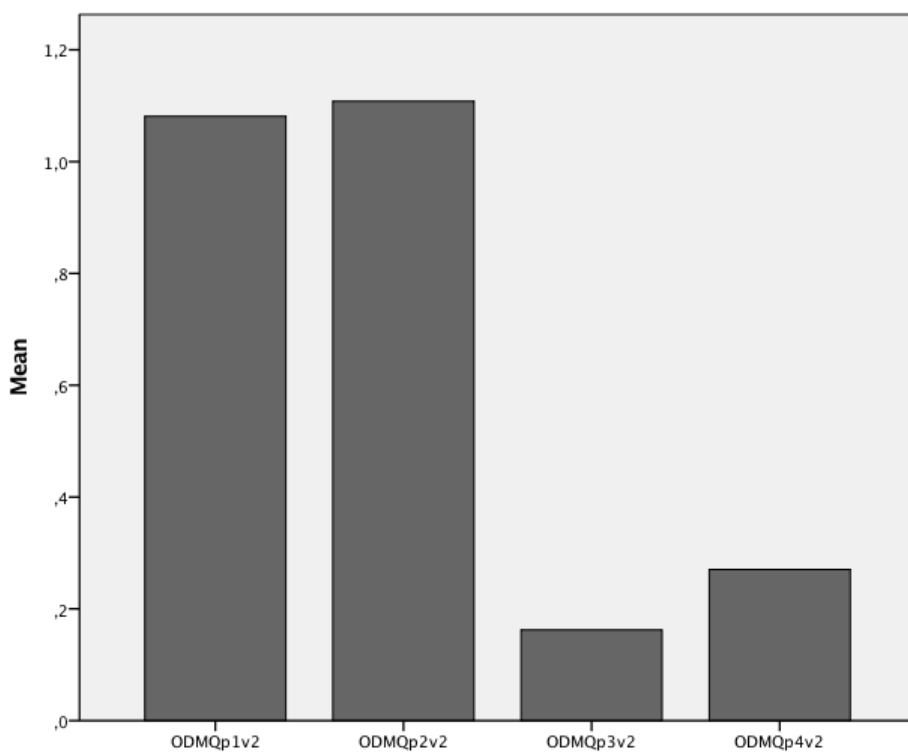


Figura 16 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-ODMQ na visita 2.

Os dados obtidos por todos os participantes nas visitas 1 e 2 são apresentados, respetivamente, nas tabelas 21 e 22. Na figura 17 surgem as *boxplots* relativas às pontuações totais obtidas em cada uma das administrações da versão portuguesa do ODMQ. Na visita 1 a mediana foi 2 e a amplitude interquadril foi 3, enquanto que na visita 2 a mediana foi 3 e a amplitude interquadril foi 3.

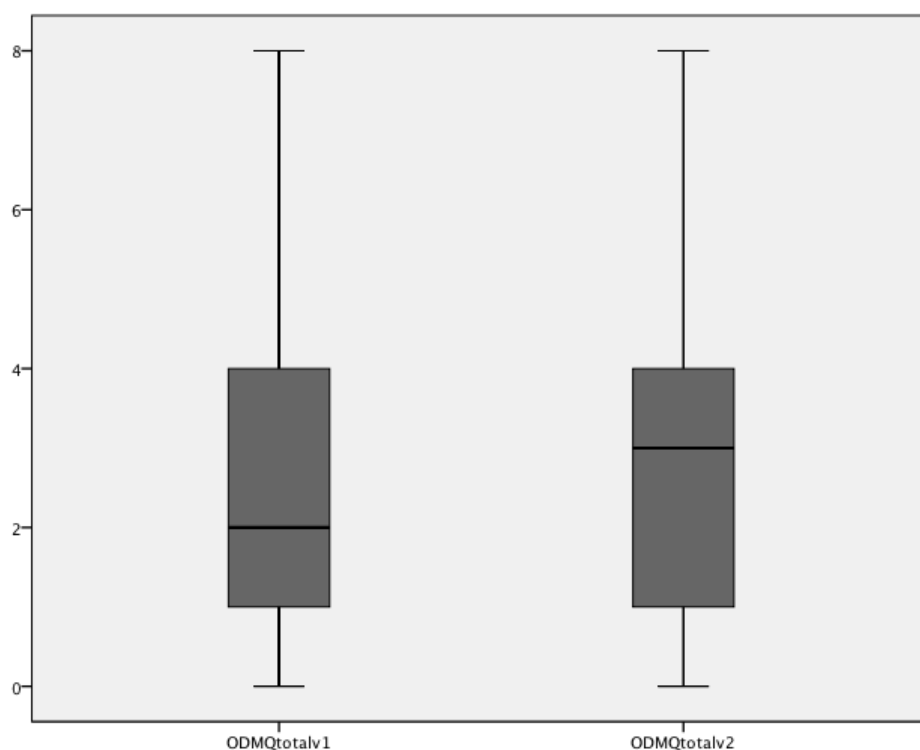


Figura 17 - Gráfico com as pontuações totais da VP-ODMQ na duas visitas.

Na primeira visita as pontuações variaram entre 0 e 8. Registaram-se 7 casos com a pontuação mínima de 0 pontos (18,9%) e um doente obteve o resultado máximo de 8 pontos (2,7%). Na tabela 19 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-ODMQ na visita 1. Na figura 18 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da primeira consulta. Na segunda visita as pontuações também variaram entre 0 e 8. Foram registados 4 casos com a pontuação mínima de 0 pontos (10,8%) e um doente obteve o resultado máximo de 8 pontos (2,7%). Na tabela 20 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-ODMQ na visita 2. Na figura 19 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da segunda consulta.

VP-ODMQ Total	Visita 1	
	Frequência	Porcentagem
0	7	18.9
1	6	16.2
2	8	21.6
3	5	13.5
4	4	10.8
5	3	8.1
6	3	8.1
7	0	0.0
8	1	2.7
Total	37	100.0

Tabela 19 - Frequência e porcentagem da pontuação total da VP-ODMQ na visita 1.

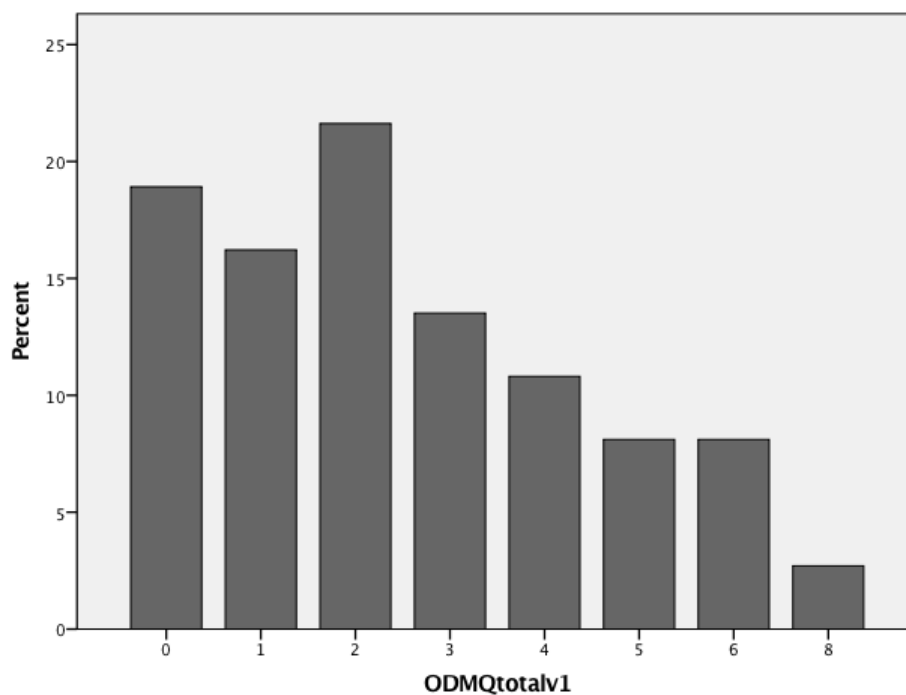


Figura 18 - Gráfico com as porcentagens da pontuação total da VP-ODMQ na visita 1.

VP-ODMQ Total	Visita 2	
	Frequência	Porcentagem
0	4	10.8
1	9	24.3
2	4	10.8
3	10	27.0
4	4	10.8
5	4	10.8
6	1	2.7
7	0	0.0
8	1	2.7
Total	37	100.0

Tabela 20 - Frequência e porcentagem da pontuação total da VP-ODMQ na visita 2.

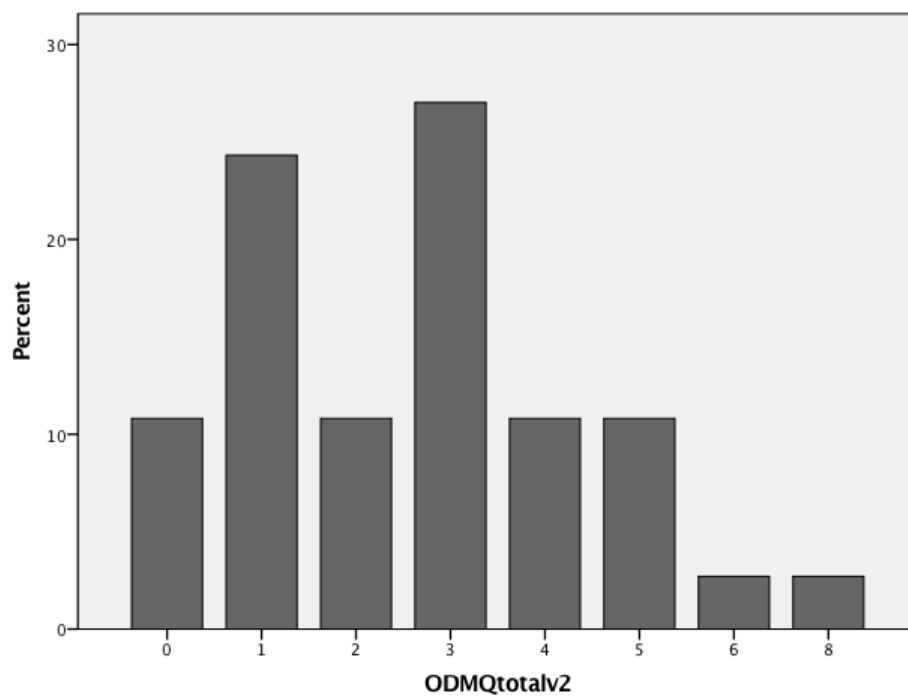


Figura 19 - Gráfico com as porcentagens da pontuação total da VP-ODMQ na visita 2.

Participante	Questão 1	Questão 2	Questão 3	Questão 4	Total
<i>1</i>	0	0	0	1	1
<i>2</i>	0	2	0	1	3
<i>3</i>	0	0	0	0	0
<i>4</i>	0	0	0	0	0
<i>5</i>	0	0	0	1	1
<i>6</i>	0	2	0	1	3
<i>7</i>	1	0	0	0	1
<i>8</i>	1	2	0	1	4
<i>9</i>	1	1	0	0	2
<i>10</i>	0	0	0	0	0
<i>11</i>	1	1	0	0	2
<i>12</i>	0	0	0	1	1
<i>13</i>	0	0	0	0	0
<i>14</i>	0	0	0	0	0
<i>15</i>	1	2	1	0	4
<i>16</i>	1	3	1	1	6
<i>17</i>	1	1	0	0	2
<i>18</i>	2	2	0	0	4
<i>19</i>	1	1	0	0	2
<i>20</i>	1	3	1	1	6
<i>21</i>	1	2	0	0	3
<i>22</i>	3	3	1	1	8
<i>23</i>	2	0	0	0	2
<i>24</i>	1	2	1	1	5
<i>25</i>	0	1	0	0	1
<i>26</i>	0	2	0	0	2
<i>27</i>	1	2	1	1	5
<i>28</i>	0	0	0	0	0
<i>29</i>	2	2	0	0	4
<i>30</i>	0	0	0	0	0
<i>31</i>	3	2	0	0	5
<i>32</i>	1	0	0	0	1
<i>33</i>	1	1	0	0	2
<i>34</i>	2	2	1	1	6
<i>35</i>	1	2	0	0	3
<i>36</i>	1	2	0	0	3
<i>37</i>	1	1	0	0	2

Tabela 21 - Dados obtidos por cada participante na VP-ODMQ na visita 1.

Participante	Questão 1	Questão 2	Questão 3	Questão 4	Total
1	0	0	0	1	1
2	0	2	0	1	3
3	0	0	0	0	0
4	1	0	0	0	1
5	0	0	0	1	1
6	0	2	0	1	3
7	0	0	0	0	0
8	1	2	1	1	5
9	1	2	0	0	3
10	0	0	0	0	0
11	1	1	0	0	2
12	0	0	0	1	1
13	0	1	0	0	1
14	3	0	0	0	3
15	2	1	0	0	3
16	2	2	1	0	5
17	1	2	0	0	3
18	1	0	0	0	1
19	0	1	0	0	1
20	1	3	1	1	6
21	1	1	0	0	2
22	3	3	1	1	8
23	2	0	0	0	2
24	3	1	0	0	4
25	2	1	0	0	3
26	2	2	0	1	5
27	1	1	1	1	4
28	0	0	0	0	0
29	2	2	0	0	4
30	1	0	0	0	1
31	1	2	0	0	3
32	1	0	0	0	1
33	2	2	0	0	4
34	2	2	1	0	5
35	1	1	0	0	2
36	1	2	0	0	3
37	1	2	0	0	3

Tabela 22 - Dados obtidos por cada participante na VP-ODMQ na visita 2.

Para avaliação da fiabilidade (consistência interna), reprodutibilidade (fiabilidade de teste sequencial) e validade de construção da VP-ODMQ também foram calculados o coeficientes alfa de Cronbach, de correlação entre itens, de cada item com o total, intra-classe, bem como a correlação com medidas externas, designadamente com os fluxos salivares e com as respostas à pergunta padrão.

A média do coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,676 e de 0,514 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. Retirando o quarto item na visita 1, o coeficiente sobe para 0,688. Na visita 2, retirando o primeiro e quarto itens, o coeficiente sobe, respetivamente, para 0,533 e 0,558.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-item (CCII) foi de 0,399 e de 0,260 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. As matrizes de correlação entre os vários itens para as visitas 1 e 2 estão nas tabelas 23 e 24.

VP-ODMQ v1	<i>Questão 1</i>	<i>Questão 2</i>	<i>Questão 3</i>	<i>Questão 4</i>
<i>Questão 1</i>	1.000	0.525	0.347	-0.004
<i>Questão 2</i>	0.525	1.000	0.593	0.385
<i>Questão 3</i>	0.347	0.593	1.000	0.550
<i>Questão 4</i>	-0.004	0.385	0.550	1.000

Tabela 23 - Matriz de correlação entre itens da VP-ODMQ da visita 1.

VP-ODMQ v2	<i>Questão 1</i>	<i>Questão 2</i>	<i>Questão 3</i>	<i>Questão 4</i>
<i>Questão 1</i>	1.000	0.332	0.283	-0.188
<i>Questão 2</i>	0.332	1.000	0.489	0.250
<i>Questão 3</i>	0.283	0.489	1.000	0.393
<i>Questão 4</i>	0.188	0.250	0.393	1.000

Tabela 24 - Matriz de correlação entre itens da VP-ODMQ da visita 2.

Os coeficientes de correlação intra-classe (CCIC) e os coeficientes de correlação de cada item com o total (CCIT) para ambas as visitas encontram-se na tabela 25.

Questão da VP-ODMQ	CCIC			CCIT	
	Média	Mínimo (IC 95%)	Máximo (IC 95%)	Visita 1	Visita 2
1	0.478	0.258	0.698	0.728**	0.700**
2	0.532	0.318	0.746	0.929**	0.837**
3	0.720	0.422	1.018	0.664**	0.523**
4	0.742	0.507	0.977	0.471**	0.299
Total	0.809**	0.608	1.011	1.000	1.000

(**Correlação é significativa para o nível 0.01)

Tabela 25 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-ODMQ.

A correlação intra-classe foi obtida através do coeficiente de Pearson. Os valores do CCIC variaram entre 0,478 e 0,742. A média do CCIC para pontuação total do questionário foi de 0,809 (significativa a 1%).

A correlação item-total foi obtida através do coeficiente de Spearman. Os resultados do CCIT para a primeira visita variaram entre 0,471 e 0,929. Na segunda visita houve uma variação entre 0,299 e 0,837. Com exceção da questão 4 na segunda visita, todos os outros resultados foram significativos a 1%.

A correlação entre a pontuação total do questionário na visita 1 e os fluxos salivares não estimulado ou basal, estimulado mecanicamente e diferencial (estimulado menos basal), também foi estabelecida através da medida correlacional de Pearson. Os coeficientes e os respectivos níveis de significância encontram-se descritos na tabela 26.

Foram ainda obtidos diagramas de dispersão e retas de regressão da pontuação total dos questionários, em função dos diversos fluxos salivares obtidos na primeira visita, apresentados na figura 20.

Pontuação total da VP-ODMQ	Fluxo salivar basal	Fluxo salivar estimulado	Diferencial dos fluxos salivares
<i>Correlação de Pearson</i>	-0.308	-0.381*	-0.270
<i>Significância</i>	0.063	0.020	0.105
<i>Amostra (N)</i>	37	37	37

(*Correlação é significativa para o nível 0.05)

Tabela 26 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-ODMQ na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.

A validade de construção do questionário foi também aferida através da correlação com as respostas à pergunta ‘*Com que frequência sente a boca seca*’, que permite quatro opções de resposta: (1) *Nunca*; (2) *Ocasionalmente*; (3) *Frequentemente*; (4) *Sempre*.

Na visita 1, a correlação entre a pontuação total da VP-ODMQ e a pergunta padrão é significativa, inferior a 5%, com valor de 0,404 (coeficiente de correlação de Spearman). Foi ainda verificado se existem diferenças significativas na média do total entre cada grupo de respostas, através da aplicação do teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Como resultou um $p\text{-value} = 0.047 < 0.05$, rejeita-se a hipótese nula - H_0 : Não existem diferenças significativas na média do total entre os grupos. Aplicando comparações múltiplas, verificou-se que a média do ‘*frequentemente*’ é significativamente superior à média do ‘*nunca*’. As correlações com a pergunta padrão na visita 1 surgem nas figuras 21 e 22.

Já na visita 2, a correlação entre a pontuação total da VP-ODMQ e a pergunta padrão também é significativa, inferior a 1%, com valor de 0,427 (coeficiente de correlação de Spearman). Foi ainda verificado se existem diferenças significativas na média do total entre cada grupo de respostas, através da aplicação do teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Como resultou um $p\text{-value} = 0.078 > 0.05$, não se rejeita a hipótese nula - H_0 : Não existem diferenças significativas na média do total entre os grupos. As correlações com a pergunta padrão na visita 2 surgem nas figuras 23 e 24.

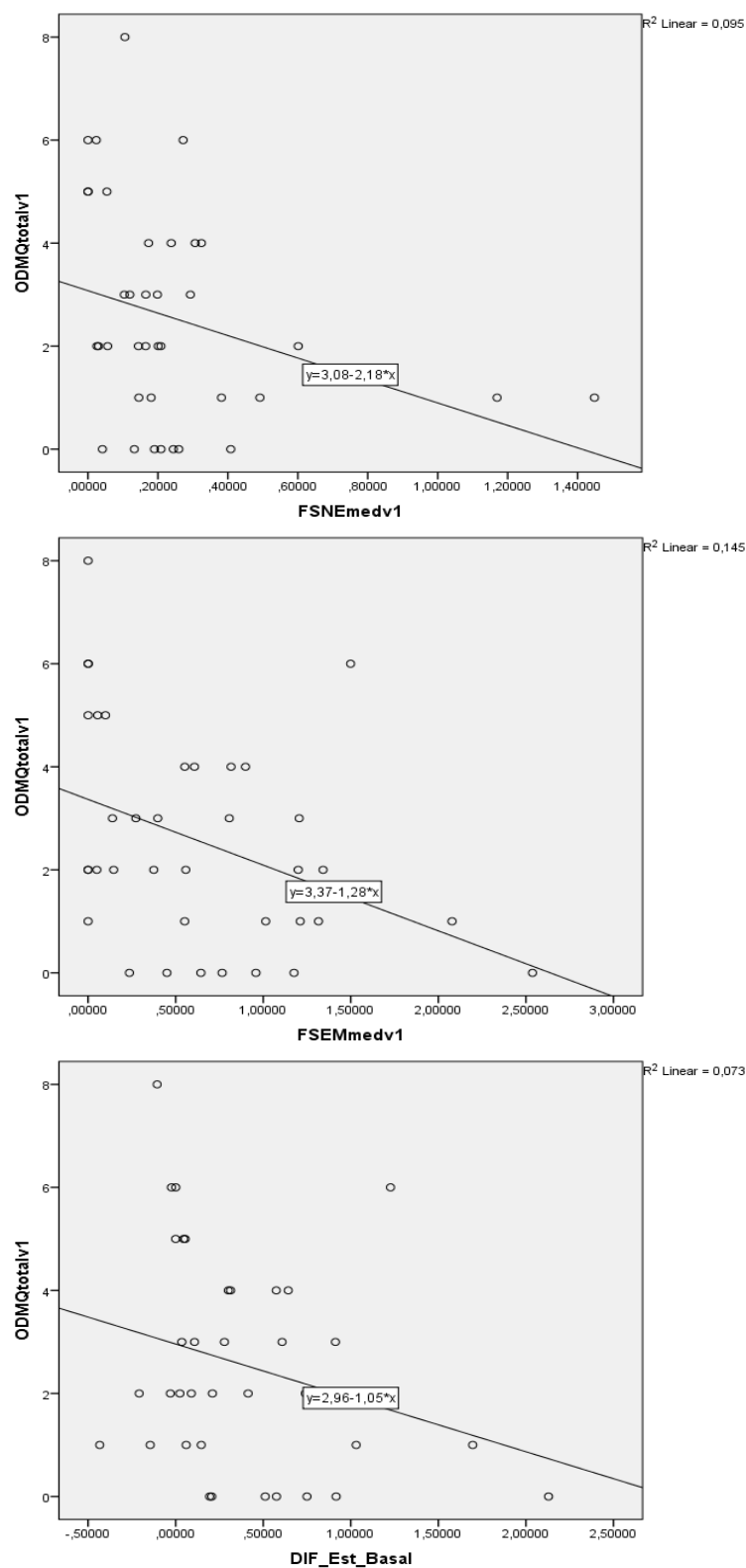


Figura 20 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-ODMQ na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.

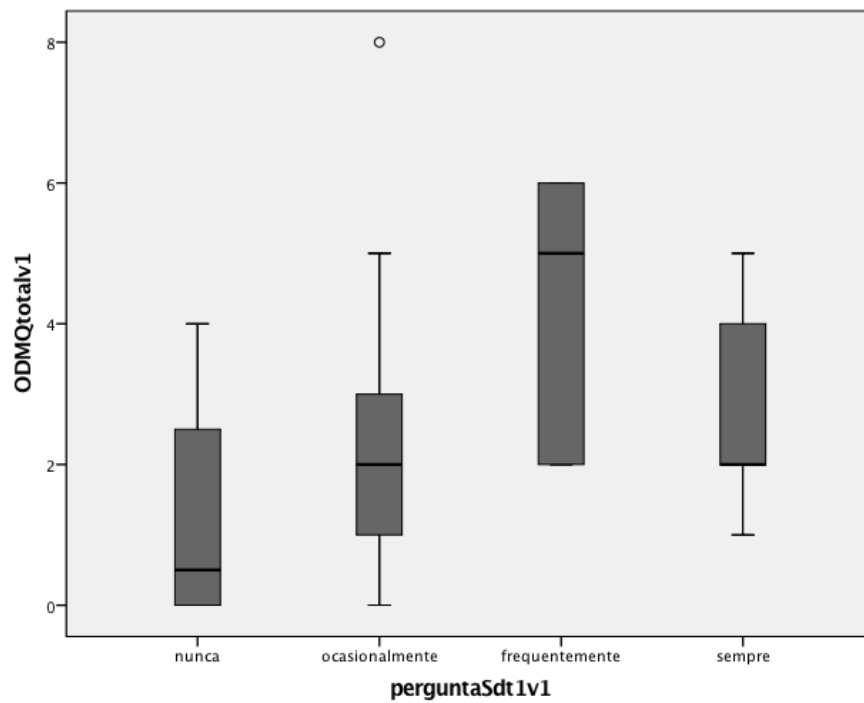


Figura 21 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-ODMQ com a pergunta padrão na visita 1.

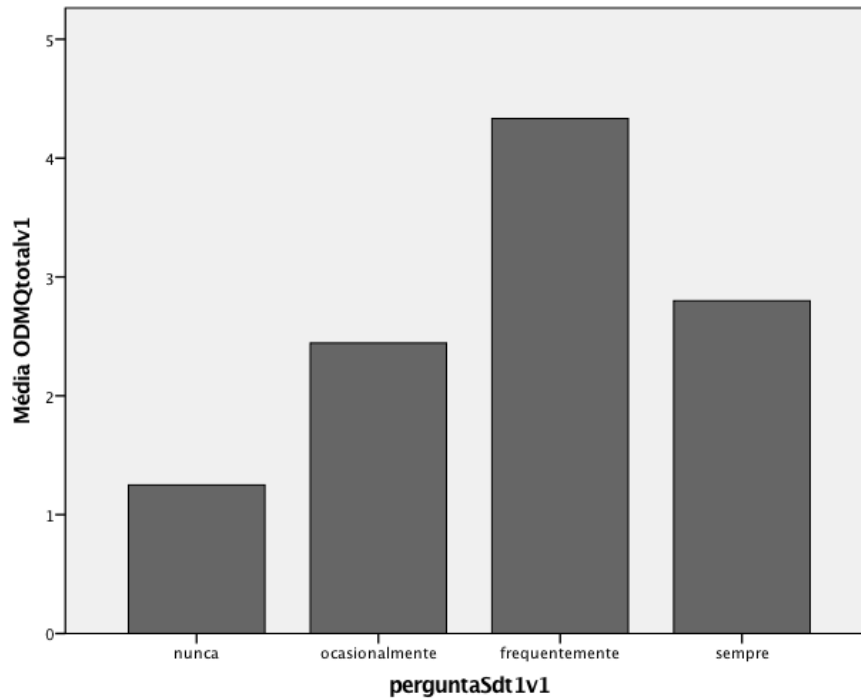


Figura 22 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-ODMQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 1.

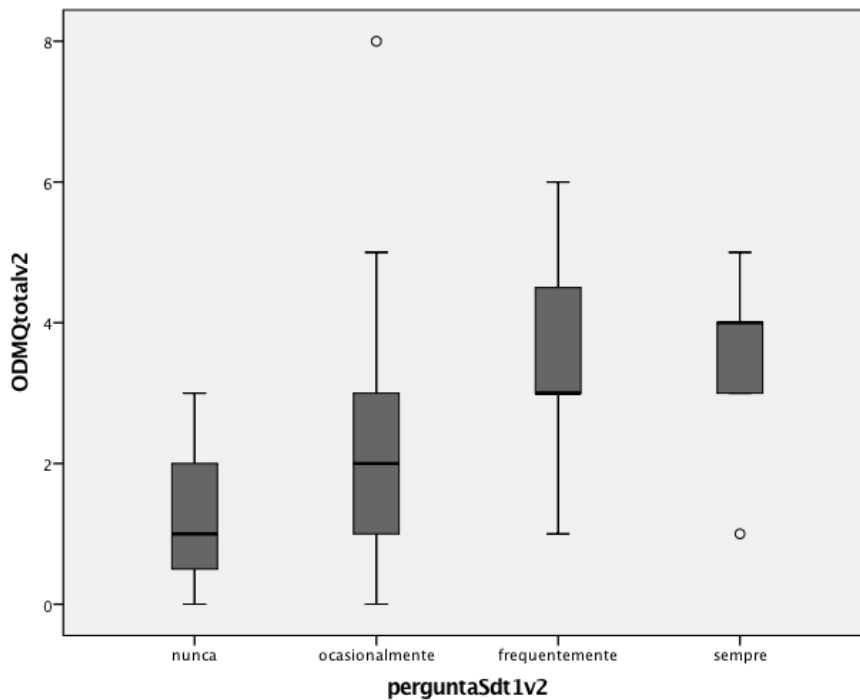


Figura 23 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-ODMQ com a pergunta padrão na visita 2.

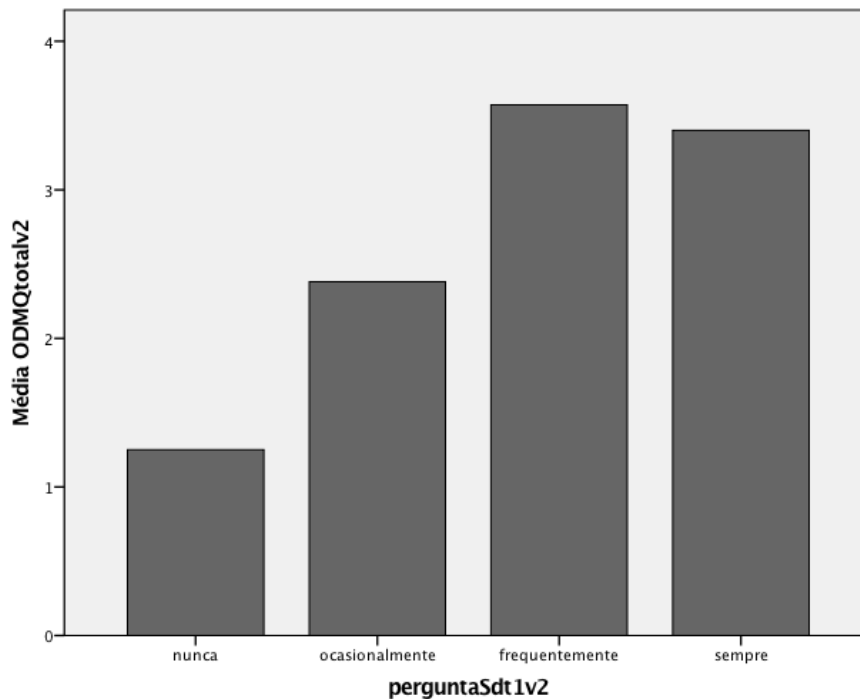


Figura 24 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-ODMQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 2.

V.2.4. *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire (GRIXQ)*

A versão portuguesa do *Groningen radiotherapy-induced questionnaire* (VP-GRIXQ) foi a seguinte:

1. *Sentiu a boca seca durante o dia?*
2. *Sentiu a boca seca ao ar livre?*
3. *Teve dificuldades em comer devido à secura da boca?*
4. *Sentiu a boca seca durante as suas atividades?*
5. *Teve dificuldades em falar devido à secura da boca?*
6. *Bebeu mais durante o dia devido à secura da boca?*
7. *Sentiu a boca seca durante a noite?*
8. *Teve dificuldades em dormir devido à secura da boca?*
9. *Necessitou de beber durante a noite devido à secura da boca?*
10. *Sentiu a saliva pegajosa durante o dia?*
11. *Teve dificuldades em comer devido à saliva pegajosa?*
12. *Teve dificuldades em falar devido à saliva pegajosa?*
13. *Sentiu a saliva pegajosa durante a noite?*
14. *Teve dificuldades em dormir devido à saliva pegajosa?*

Pontuação: (1) *nada*, (2) *um pouco*, (3) *consideravelmente* e (4) *muito*.

A escala de pontuação varia entre 1 e 4, perfazendo um total do questionário variável entre 14 e 56 pontos. Trata-se de um questionário de avaliação das queixas associadas à xerostomia induzida especificamente pela radioterapia na área da cabeça e pescoço.

A média da pontuação total na primeira visita foi de 26,78 (com um desvio padrão de $\pm 9,496$). Duas semanas depois, na segunda aplicação, a média foi de 27,97 (com um desvio padrão de $\pm 9,317$). As pontuações médias para todas as perguntas do questionário obtidas nas duas consultas estão apresentadas na tabela 27 e nas figuras 25 e 26.

Pergunta da VP-GRIXQ	Visita 1		Visita 2	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
<i>1</i>	2.03	1.067	2.22	1.031
<i>2</i>	2.03	1.067	2.19	1.050
<i>3</i>	1.54	0.767	1.59	0.896
<i>4</i>	1.95	1.026	2.05	1.053
<i>5</i>	1.86	0.918	2.03	1.013
<i>6</i>	2.19	1.198	2.27	1.170
<i>7</i>	2.57	1.191	2.68	1.180
<i>8</i>	1.84	1.068	1.86	1.058
<i>9</i>	2.22	1.182	2.27	1.071
<i>10</i>	1.95	0.970	2.19	1.126
<i>11</i>	1.41	0.686	1.49	0.837
<i>12</i>	1.73	0.838	1.68	0.884
<i>13</i>	1.95	1.053	1.92	1.115
<i>14</i>	1.51	0.961	1.54	0.989
<i>Total</i>	26.78	9.496	27.97	9.317

Tabela 27 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-GRIXQ (média e desvio padrão).

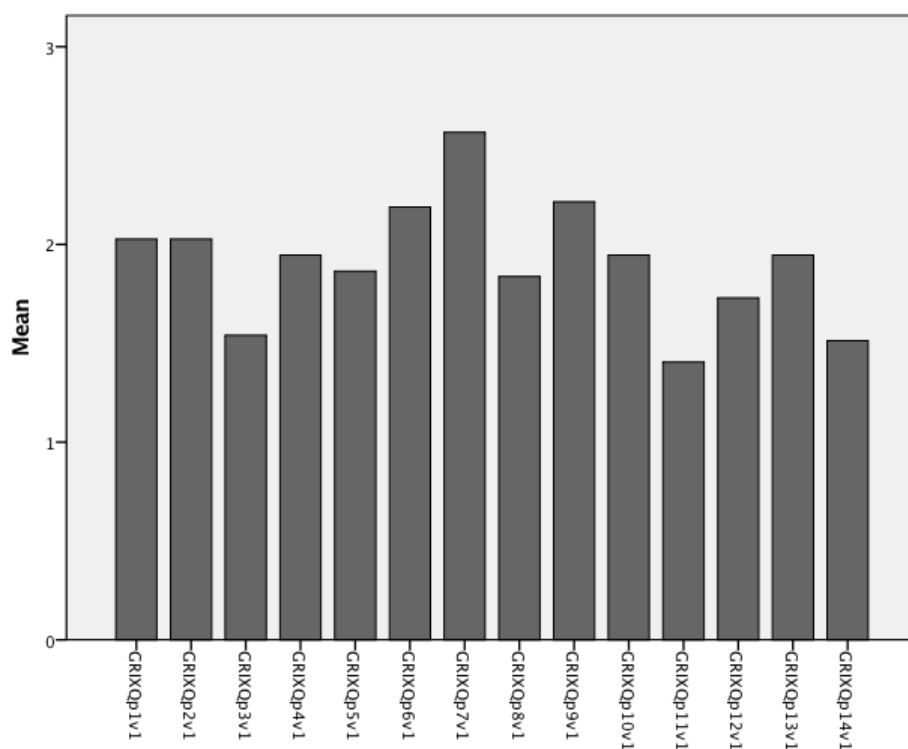


Figura 25 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-GRIXQ na visita 1.

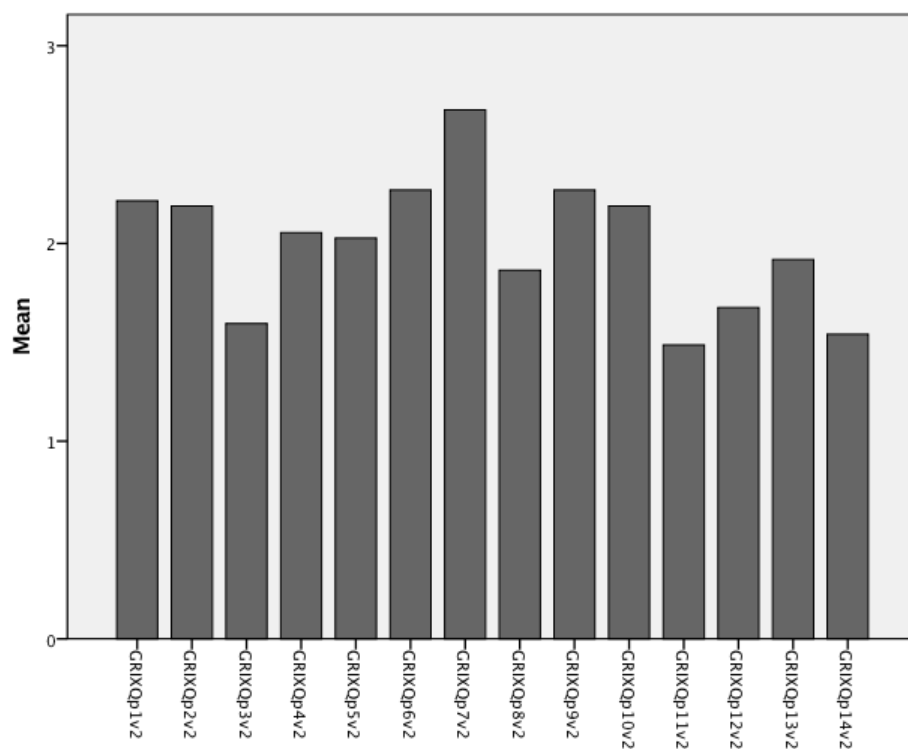


Figura 26 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-GRIXQ na visita 2.

Os dados obtidos por todos os participantes nas visitas 1 e 2 são apresentados, respetivamente, nas tabelas 30 e 31. Na figura 27 surgem as *boxplots* relativas às pontuações totais obtidas em cada uma das administrações da versão portuguesa do GRIXQ. Na visita 1 a mediana foi 27 e a amplitude interquadril foi 16, enquanto que na visita 2 a mediana foi 26 e a amplitude interquadril foi 13.

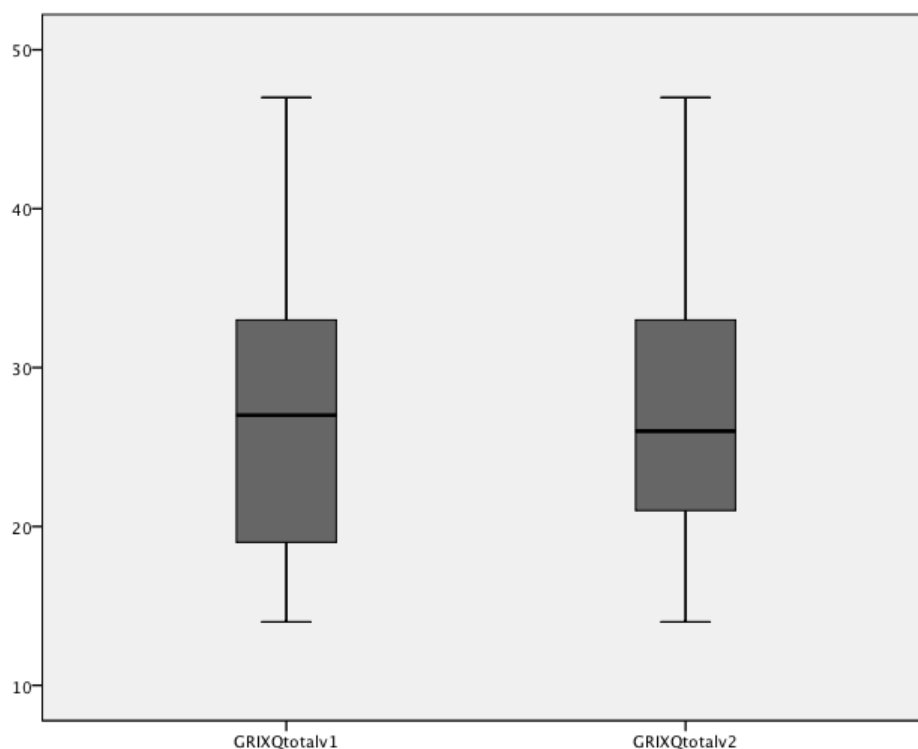


Figura 27 - Gráfico com as pontuações totais da VP-GRIXQ na duas visitas.

Na primeira visita as pontuações variaram entre 14 e 47. Registaram-se 3 casos com a pontuação mínima de 14 pontos (8,1%) e nenhum doente obteve o resultado máximo de 56 pontos. Na tabela 28 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 1. Na figura 28 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da primeira consulta. Na segunda visita as pontuações também variaram entre 14 e 47. Foram registados 2 casos com a pontuação mínima de 14 pontos (5,4%) e nenhum doente obteve o resultado máximo possível. Na tabela 29 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 2. Na figura 29 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da segunda consulta.

VP-GRIXQ Total	Visita 1	
	Frequência	Porcentagem
14	3	8.1
15	3	8.1
16	1	2.7
17	2	5.4
19	1	2.7
20	3	8.1
21	2	5.4
24	1	2.7
26	1	2.7
27	2	5.4
28	3	8.1
29	1	2.7
30	1	2.7
32	1	2.7
33	3	8.1
35	1	2.7
36	2	5.4
38	3	8.1
41	1	2.7
46	1	2.7
47	1	2.7
Total	37	100.0

Tabela 28 - Frequência e porcentagem da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 1.

VP-GRIXQ Total	Visita 2	
	Frequência	Porcentagem
14	2	5.4
16	2	5.4
17	1	2.7
19	2	5.4
20	2	5.4
21	1	2.7
22	1	2.7
23	1	2.7
24	4	10.8
25	1	2.7
26	2	5.4
27	2	5.4
29	1	2.7
30	1	2.7
31	3	8.1
32	1	2.7
33	2	5.4
36	1	2.7
37	1	2.7
39	1	2.7
40	1	2.7
46	3	8.1
47	1	1.7
Total	37	100.0

Tabela 29 - Frequência e porcentagem da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 2.

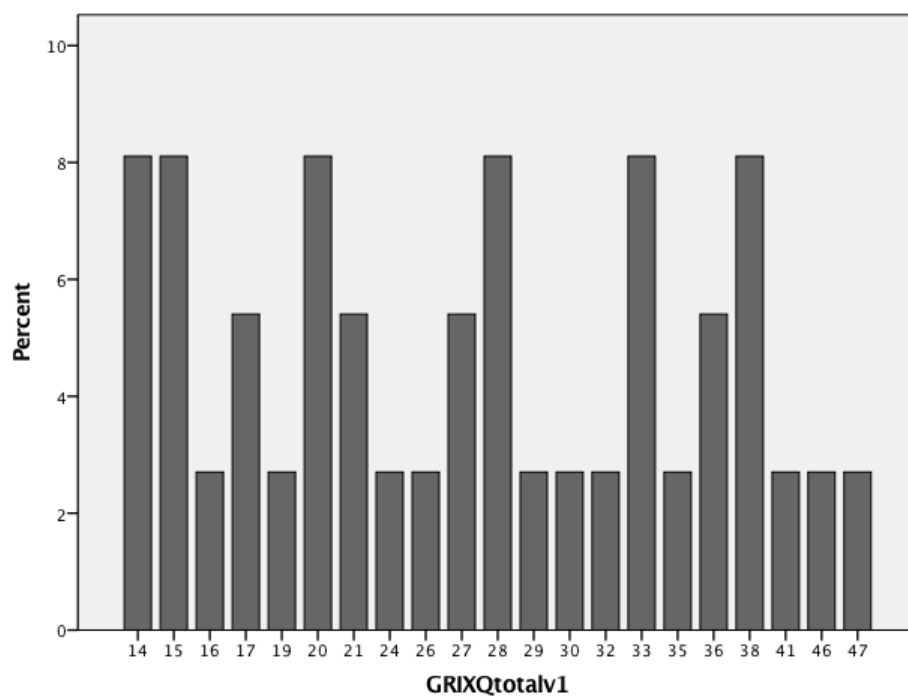


Figura 28 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 1.

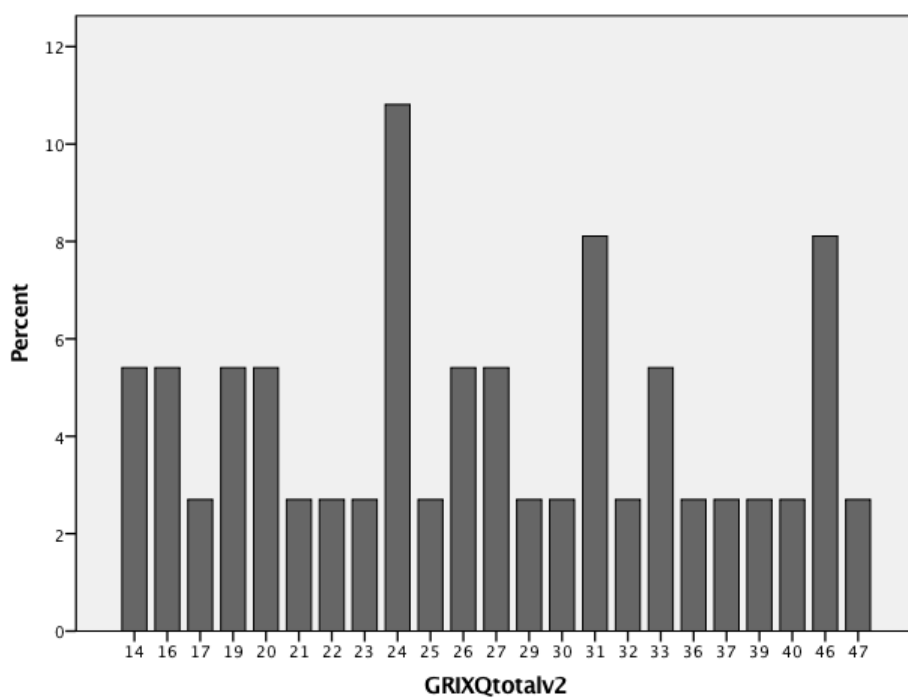


Figura 29 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 2.

GRIXQ V1	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Total
<i>1</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	15
<i>2</i>	4	4	1	4	1	4	4	1	4	2	1	1	1	1	33
<i>3</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
<i>4</i>	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	17
<i>5</i>	1	1	3	1	2	1	4	2	4	1	1	1	3	3	28
<i>6</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	15
<i>7</i>	2	1	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	20
<i>8</i>	2	3	1	2	3	4	3	1	2	2	1	2	2	1	29
<i>9</i>	4	4	1	4	2	4	4	3	4	2	2	1	2	1	38
<i>10</i>	2	2	1	3	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	21
<i>11</i>	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	16
<i>12</i>	1	2	1	1	2	3	3	3	3	1	1	1	1	1	24
<i>13</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
<i>14</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
<i>15</i>	1	2	1	2	2	1	1	1	1	3	1	2	1	1	20
<i>16</i>	4	4	3	4	3	3	2	1	2	3	3	3	2	1	38
<i>17</i>	3	3	1	3	1	3	3	1	3	3	1	3	1	1	30
<i>18</i>	1	1	1	2	1	1	3	3	2	1	1	1	1	1	20
<i>19</i>	1	1	2	1	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	27
<i>20</i>	4	4	2	4	2	3	4	2	2	3	2	2	3	1	38
<i>21</i>	1	1	2	2	3	1	4	4	4	2	3	1	4	4	36
<i>22</i>	2	1	1	2	3	1	2	1	1	1	1	3	1	1	21
<i>23</i>	2	2	2	3	2	2	4	2	3	2	2	2	2	2	32
<i>24</i>	3	3	2	3	3	1	4	4	4	2	2	2	4	4	41
<i>25</i>	2	2	1	2	2	2	3	3	2	2	1	2	2	2	28
<i>26</i>	3	2	3	2	3	4	3	2	3	2	2	2	3	1	35
<i>27</i>	1	1	1	1	4	2	4	2	4	1	1	4	1	1	28
<i>28</i>	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15
<i>29</i>	4	4	3	3	3	4	3	3	4	3	3	3	3	3	46
<i>30</i>	2	2	1	2	1	2	2	2	1	4	1	2	3	1	26
<i>31</i>	2	2	2	2	2	1	2	4	3	4	3	3	3	3	36
<i>32</i>	3	3	3	2	4	4	4	4	4	4	1	3	4	4	47
<i>33</i>	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	17
<i>34</i>	3	3	2	2	2	3	1	1	2	2	1	2	2	1	27
<i>35</i>	2	1	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	19
<i>36</i>	2	2	1	1	2	4	3	3	3	3	2	2	3	2	33
<i>37</i>	3	3	3	3	1	4	4	1	1	3	1	1	4	1	33

Tabela 30 - Dados obtidos por cada participante na VP-GRIXQ na visita 1.

GRIXQ V2	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Total
1	1	2	4	1	4	1	1	1	1	3	2	1	1	1	24
2	4	4	2	4	2	4	4	4	4	4	2	2	3	3	46
3	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	16
4	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	1	2	1	20
5	2	2	1	1	3	3	4	2	3	2	2	1	2	3	31
6	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	17
7	2	2	1	2	1	2	2	1	3	1	1	1	1	1	21
8	3	3	1	3	3	2	2	1	3	2	1	2	2	2	30
9	4	4	3	4	2	4	3	3	4	4	3	3	4	1	46
10	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	22
11	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	1	19
12	1	2	1	1	2	1	4	3	3	1	1	1	1	3	25
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
15	3	3	1	3	1	1	3	1	2	2	1	1	3	1	26
16	3	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	27
17	2	1	1	1	1	1	3	3	2	1	1	1	1	1	20
18	4	4	4	4	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	31
19	2	2	2	2	2	4	4	2	4	4	4	2	4	2	40
20	4	4	1	3	2	3	4	1	1	3	1	2	3	1	33
21	1	1	2	2	2	4	4	4	4	3	2	3	1	4	37
22	2	1	1	2	3	1	3	2	1	1	1	3	1	1	23
23	2	2	2	2	4	2	4	3	2	3	3	3	4	3	39
24	2	2	2	3	3	2	3	3	3	1	1	2	1	1	29
25	2	2	1	1	2	1	2	2	3	2	1	1	3	1	24
26	2	1	2	3	2	3	4	2	3	3	1	3	1	1	31
27	4	4	1	4	4	4	4	1	2	1	1	1	1	1	33
28	2	2	1	1	3	1	2	2	2	2	2	2	1	1	24
29	3	3	2	3	1	4	3	1	3	3	1	1	3	1	32
30	2	3	1	2	2	2	1	1	1	2	1	2	2	2	24
31	3	3	3	3	3	1	4	4	3	4	4	3	4	4	46
32	4	2	3	2	2	4	4	4	4	4	2	4	4	4	47
33	1	2	1	1	1	2	4	3	2	4	1	1	3	1	27
34	3	4	2	3	4	4	1	1	2	4	2	3	2	1	36
35	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	16
36	1	1	1	1	1	4	4	2	4	2	1	1	2	1	26
37	2	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	1	1	19

Tabela 31 - Dados obtidos por cada participante na VP-GRIXQ na visita 2.

Para avaliação da fiabilidade (consistência interna), reprodutibilidade (fiabilidade de teste sequencial) e validade de construção da VP-GRIXQ foram, uma vez mais, calculados o coeficientes alfa de Cronbach, de correlação entre itens, de cada item com o total, intra-classe, bem como a correlação com medidas externas, designadamente com os fluxos salivares e com as respostas à pergunta padrão.

A média do coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,907 e de 0,890 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. Na visita 1, este coeficiente não se altera quando se retira algum item do questionário. Retirando o quinto item na visita 2, o coeficiente sobe para 0,891.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-item (CCII) foi de 0,417 e de 0,369 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. As matrizes de correlação entre os vários itens para as visitas 1 e 2 estão nas tabelas 32 e 33.

Os coeficientes de correlação intra-classe (CCIC) e os coeficientes de correlação de cada item com o total ou inter-total (CCIT) para ambas as visitas encontram-se na tabela 34.

A correlação intra-classe foi obtida através do coeficiente de Pearson. Os valores do CCIC variaram entre -0,017 e 0,459. Todos os coeficientes de correlação foram positivos com exceção do item 11, que apresentou o valor negativo atrás referido. A média do CCIC para a pontuação total do questionário foi de 0,695 (significativa a 1%).

A correlação item-total foi obtida através do coeficiente de Spearman. Os resultados do CCIT para a primeira visita variaram entre 0,531 e 0,778. Na segunda visita houve uma variação entre 0,523 e 0,754. Todos os resultados foram significativos a 1%.

A correlação entre a pontuação total do questionário na visita 1 e os fluxos salivares não estimulado ou basal, estimulado mecanicamente e diferencial (estimulado menos basal), também foi estabelecida através da medida correlacional de Pearson. Os coeficientes e os respetivos níveis de significância encontram-se descritos na tabela 35.

Foram ainda obtidos diagramas de dispersão e retas de regressão da pontuação total dos questionários, em função dos diversos fluxos salivares obtidos na primeira visita, apresentados na figura 30.

VP-GRIX v1	Q01	Q02	Q03	Q04	Q05	Q06	Q07	Q08	Q09	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
Q01	1.00	.878	.457	.839	.288	.713	.381	.150	.392	.538	.402	.319	.422	.094
Q02	.878	1.00	.355	.839	.259	.691	.381	.175	.414	.565	.364	.288	.348	.094
Q03	.457	.355	1.00	.320	.501	.339	.384	.313	.388	.414	.522	.277	.725	.517
Q04	.839	.839	.320	1.00	.199	.483	.458	.169	.399	.471	.427	.241	.306	.085
Q05	.288	.259	.501	.199	1.00	.302	.453	.516	.591	.272	.443	.673	.481	.522
Q06	.713	.691	.339	.483	.302	1.00	.487	.112	.402	.415	.175	.218	.317	-.038
Q07	.381	.381	.384	.458	.453	.487	1.00	.555	.739	.244	.323	.214	.513	.466
Q08	.150	.175	.313	.169	.516	.112	.555	1.00	.689	.394	.548	.260	.635	.787
Q09	.392	.414	.388	.399	.591	.402	.739	.689	1.00	.253	.472	.341	.456	.633
Q10	.538	.565	.414	.471	.272	.415	.244	.394	.253	1.00	.451	.494	.623	.358
Q11	.402	.364	.522	.427	.443	.175	.323	.548	.472	.451	1.00	.341	.532	.519
Q12	.319	.288	.277	.241	.673	.218	.214	.260	.341	.494	.341	1.00	.203	.246
Q13	.422	.348	.725	.306	.481	.317	.513	.635	.456	.623	.532	.203	1.00	.715
Q14	.094	.094	.517	.085	.522	-.038	.466	.787	.633	.358	.519	.246	.715	1.00

Tabela 32 - Matriz de correlação entre itens da VP-GRIXQ da visita 1.

VP-GRIX v2	Q01	Q02	Q03	Q04	Q05	Q06	Q07	Q08	Q09	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
Q01	1.00	.808	.398	.834	.313	.457	.219	.104	.247	.346	.164	.354	.402	.127
Q02	.808	1.00	.379	.795	.387	.387	.118	-.026	.126	.415	.177	.128	.393	.059
Q03	.398	.379	1.00	.466	.410	.266	.082	.263	.233	.491	.455	.355	.244	.254
Q04	.834	.795	.466	1.00	.337	.484	.261	.106	.282	.343	.158	.348	.264	.078
Q05	.313	.387	.410	.337	1.00	.158	.124	.133	.044	.214	.377	.444	.076	.262
Q06	.457	.387	.266	.484	.158	1.00	.427	.210	.583	.529	.259	.356	.358	.230
Q07	.219	.118	.082	.261	.124	.427	1.00	.654	.599	.424	.333	.323	.465	.512
Q08	.104	-.026	.263	.106	.133	.210	.654	1.00	.646	.488	.484	.546	.414	.709
Q09	.247	.126	.233	.282	.044	.583	.599	.646	1.00	.509	.438	.389	.461	.514
Q10	.346	.415	.491	.343	.214	.529	.424	.488	.509	1.00	.665	.566	.765	.429
Q11	.164	.177	.455	.158	.377	.259	.333	.484	.438	.665	1.00	.519	.638	.546
Q12	.354	.128	.355	.348	.444	.356	.323	.546	.389	.566	.519	1.00	.424	.524
Q13	.402	.393	.244	.264	.076	.358	.465	.414	.461	.765	.638	.424	1.00	.419
Q14	.127	.059	.254	.078	.262	.230	.512	.709	.514	.429	.546	.524	.419	1.00

Tabela 33 - Matriz de correlação entre itens da VP-GRIXQ da visita 2.

Questão da VP-GRIXQ	CCIC			CCIT	
	Média	Mínimo (IC 95%)	Máximo (IC 95%)	Visita 1	Visita 2
<i>1</i>	0.251	-0.035	0.467	0.737**	0.622**
<i>2</i>	0.248	-0.030	0.466	0.708**	0.608**
<i>3</i>	0.459	0.219	0.698	0.644**	0.667**
<i>4</i>	0.345	0.133	0.557	0.726**	0.676**
<i>5</i>	0.334	0.105	0.563	0.687**	0.550**
<i>6</i>	0.369	0.153	0.585	0.605**	0.664**
<i>7</i>	0.420	0.210	0.630	0.738**	0.673**
<i>8</i>	0.370	0.133	0.607	0.644**	0.523**
<i>9</i>	0.380	0.170	0.590	0.778**	0.657**
<i>10</i>	0.169	0.045	0.383	0.691**	0.754**
<i>11</i>	-0.017	-0.189	0.155	0.680**	0.588**
<i>12</i>	0.262	0.027	0.497	0.531**	0.611**
<i>13</i>	0.237	0.033	0.441	0.751**	0.622**
<i>14</i>	0.390	0.112	0.668	0.554**	0.555**
<i>Total</i>	0.695**	0.398	0.916	1.000	1.000

(**Correlação é significativa para o nível 0.01)

Tabela 34 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e respetivo intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-GRIXQ.

Pontuação total da VP-GRIXQ	Fluxo salivar basal	Fluxo salivar estimulado	Diferencial dos fluxos salivares
<i>Correlação de Pearson</i>	-0.284	-0.234	-0.115
<i>Significância</i>	0.089	0.163	0.498
<i>Amostra (N)</i>	37	37	37

(Não se verificaram correlações significativas)

Tabela 35 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-GRIXQ na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.

A validade de construção do questionário foi também aferida através da correlação com as respostas à pergunta ‘*Com que frequência sente a boca seca*’, que permite quatro opções de resposta: (1) *Nunca*; (2) *Ocasionalmente*; (3) *Frequentemente*; (4) *Sempre*.

Na visita 1, a correlação entre a pontuação total da VP-GRIXQ e a pergunta padrão é significativa, inferior a 1%, com valor de 0,718 (coeficiente de correlação de Spearman). Foi ainda verificado se existem diferenças significativas na média do total entre cada grupo de respostas, através da aplicação do teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Como resultou um $p\text{-value} = 0.000 < 0.05$, rejeita-se a hipótese nula - H_0 : Não existem diferenças significativas na média do total entre os grupos. Aplicando comparações múltiplas, verificou-se que a média do ‘*nunca*’ é significativamente inferior à média do ‘*frequentemente*’ e do ‘*sempre*’. Além disso, a média do ‘*ocasionalmente*’ é significativamente inferior à média do ‘*sempre*’. As correlações com a pergunta padrão na visita 1 surgem nas figuras 31 e 32.

Já na visita 2, a correlação entre a pontuação total da VP-GRIXQ e a pergunta padrão também é significativa, inferior a 1%, com valor de 0,578. Foi ainda verificado se existem diferenças significativas na média do total entre cada grupo de respostas, através da aplicação do teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Como resultou um $p\text{-value} = 0.005 < 0.05$, rejeita-se a hipótese nula - H_0 : Não existem diferenças significativas na média do total entre os grupos. Aplicando comparações múltiplas, verificou-se que a média do ‘*nunca*’ é significativamente inferior à média do ‘*frequentemente*’ e do ‘*sempre*’. As correlações com a pergunta padrão na visita 2 surgem nas figuras 33 e 34.

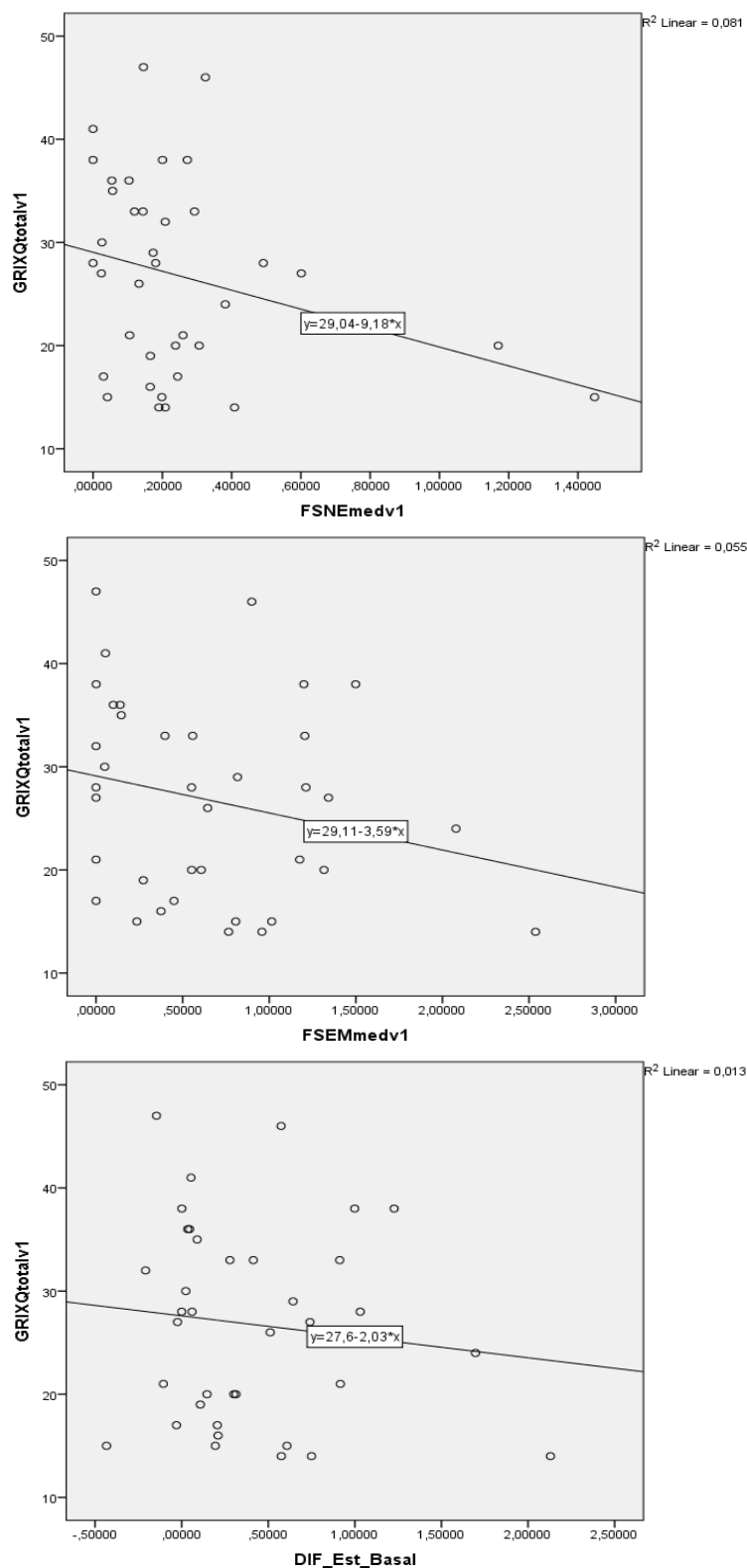


Figura 30 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-GRIXQ na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.

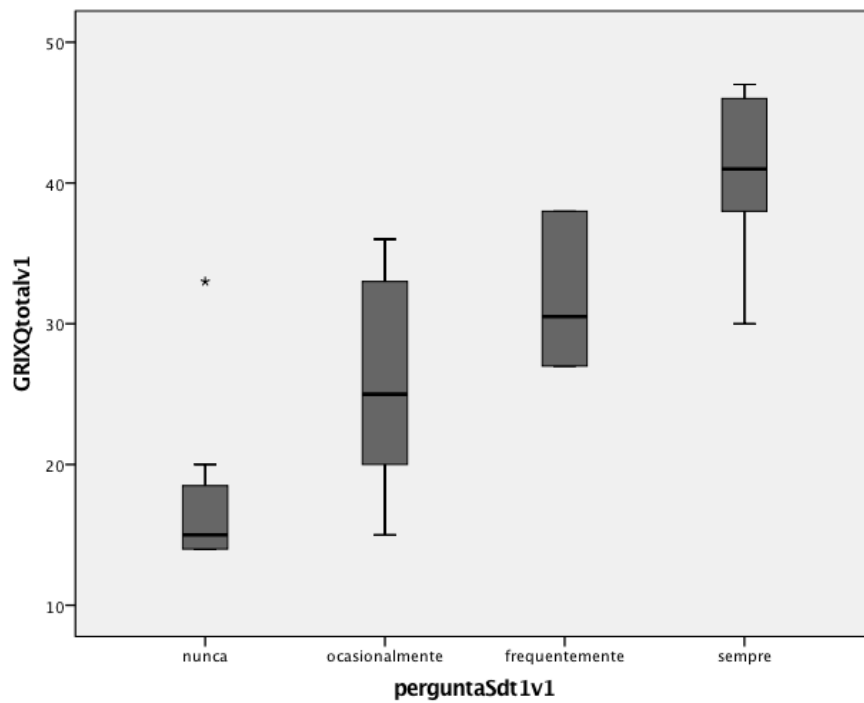


Figura 31 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-GRIXQ com a pergunta padrão na visita 1.

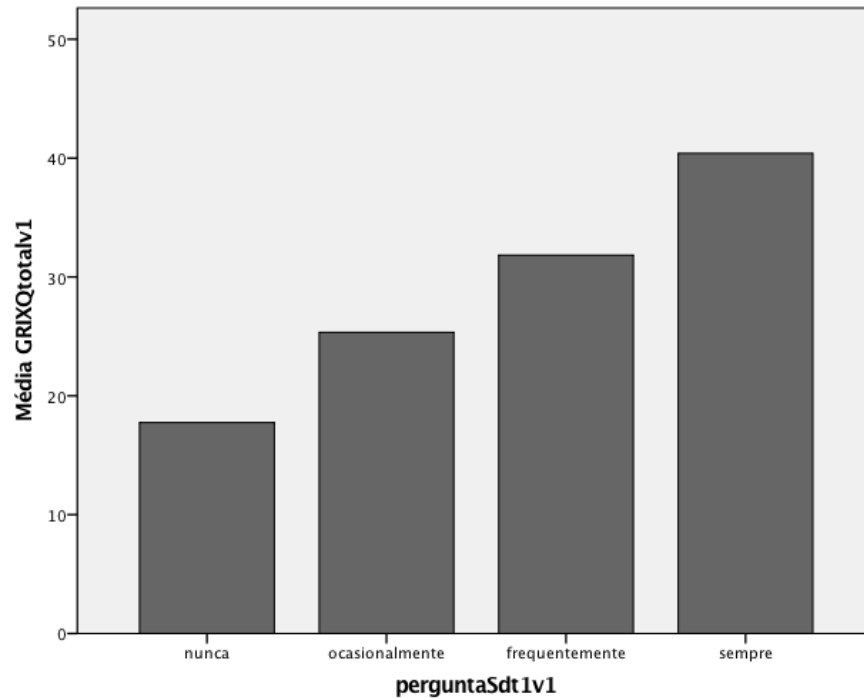


Figura 32 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-GRIXQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 1.

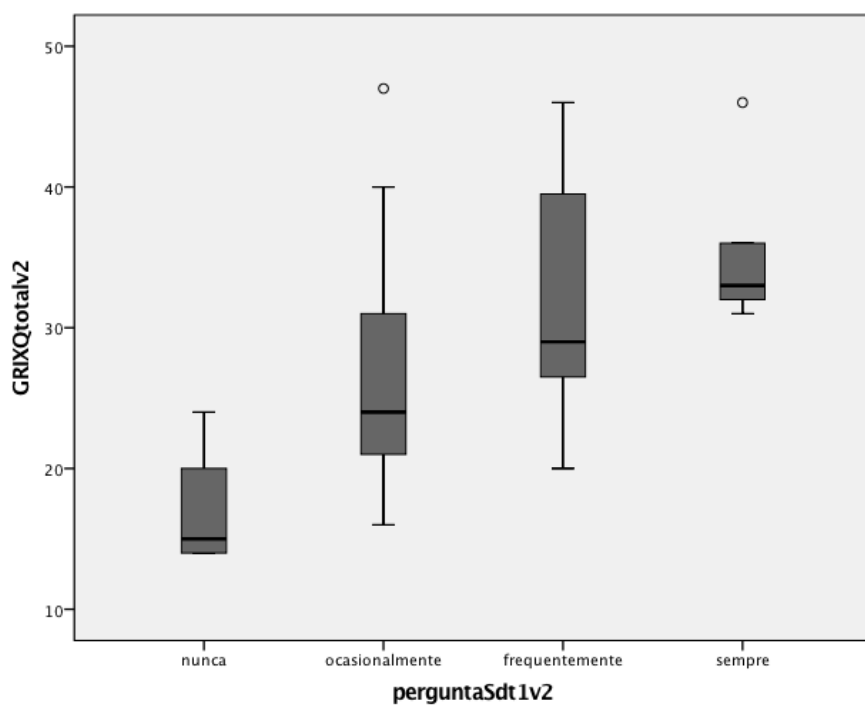


Figura 33 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-GRIXQ com a pergunta padrão na visita 2.

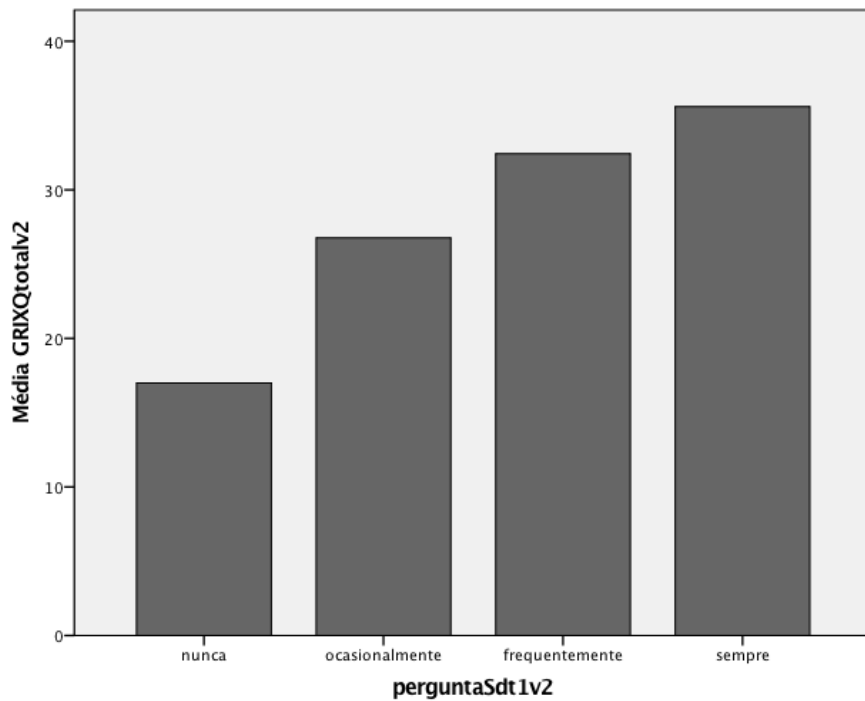


Figura 34 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-GRIXQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 2.

V.2.5. *Oral health impact profile (OHIP-14)*

A versão portuguesa do *oral health impact profile* (VP-OHIP14) foi a seguinte:

1. *Teve problemas em pronunciar alguma palavra?*
2. *Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?*
3. *Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?*
4. *Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?*
5. *Sentiu-se preocupado(a)?*
6. *Sentiu-se nervoso(a)?*
7. *A sua alimentação ficou prejudicada?*
8. *Teve que interromper as suas refeições?*
9. *Encontrou dificuldade para relaxar?*
10. *Sentiu-se envergonhado(a)?*
11. *Ficou irritado(a) com as outras pessoas?*
12. *Teve dificuldades em realizar as suas tarefas diárias?*
13. *Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?*
14. *Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas actividades?*

Pontuação: (0) *nunca*, (1) *raramente*, (2) *às vezes*, (3) *repetidamente* e (4) *sempre*.

As 14 perguntas deste questionário estão divididas por 7 domínios distintos, cada um composto por 2 questões:

- 1 - limitação funcional (*functional limitation*): perguntas 1 e 2
- 2 - dor física (*physical pain*): perguntas 3 e 4
- 3 - desconforto psicológico (*psychological discomfort*): perguntas 5 e 6
- 4 - incapacidade física (*physical disability*): perguntas 7 e 8
- 5 - incapacidade psicológica (*psychological disability*): perguntas 9 e 10
- 6 - incapacidade social (*social disability*): perguntas 11 e 12
- 7 - desvantagem (*handicap*): perguntas 13 e 14.

A escala de pontuação varia entre 0 e 4, perfazendo um total do questionário variável entre 0 e 56 pontos. Trata-se de um questionário de avaliação do impacto da saúde oral na qualidade de vida dos doentes. Elevadas pontuações traduzem implicações negativas.

A média da pontuação total na primeira visita foi de 16,14 (com um desvio padrão de $\pm 10,401$). Duas semanas depois, na segunda aplicação, a média foi de 16,54 (com um desvio padrão de $\pm 11,393$). As pontuações médias para todas as perguntas do questionário obtidas nas duas consultas estão apresentadas na tabela 36 e nas figuras 35 e 36.

Pergunta da VP-OHIP14	Visita 1		Visita 2	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
<i>1</i>	1.41	1.257	1.30	1.288
<i>2</i>	1.14	1.417	1.14	1.530
<i>3</i>	1.62	1.320	1.38	1.320
<i>4</i>	1.49	1.407	1.38	1.320
<i>5</i>	1.73	1.539	2.05	1.413
<i>6</i>	1.59	1.363	1.41	1.443
<i>7</i>	1.59	1.499	1.62	1.722
<i>8</i>	0.84	1.118	1.08	1.706
<i>9</i>	0.92	1.278	0.86	1.159
<i>10</i>	0.76	1.362	0.62	1.210
<i>11</i>	0.78	1.134	0.51	0.804
<i>12</i>	1.03	1.404	0.84	1.280
<i>13</i>	1.59	1.518	1.78	1.512
<i>14</i>	1.38	5.589	0.70	1.199
<i>Total</i>	16.14	10.401	16.54	11.393

Tabela 36 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-OHIP14 (média e desvio padrão).

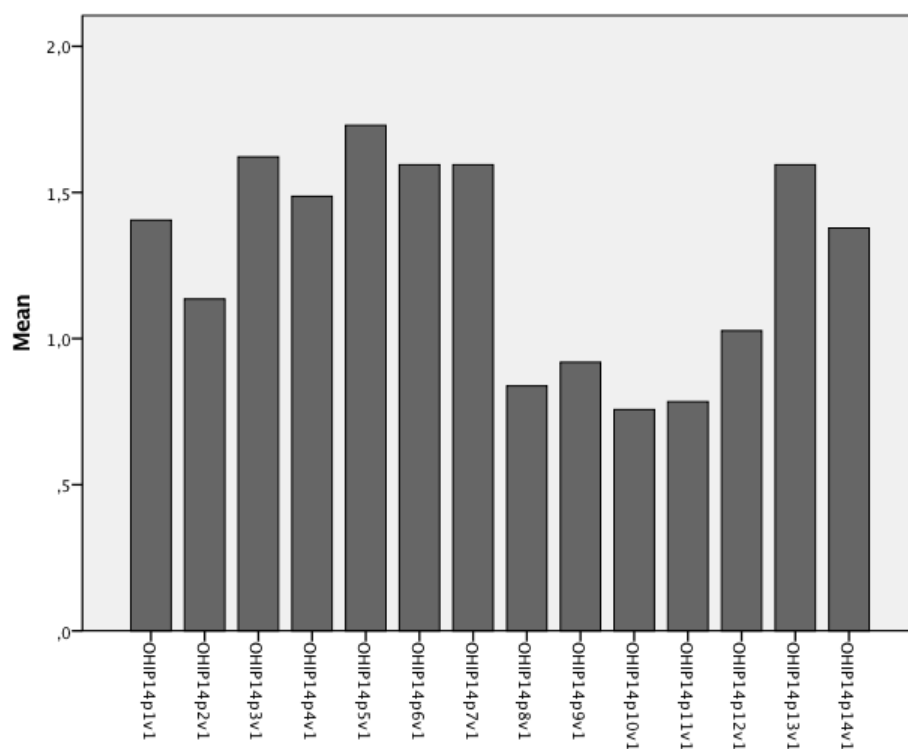


Figura 35 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-OHIP14 na visita 1.

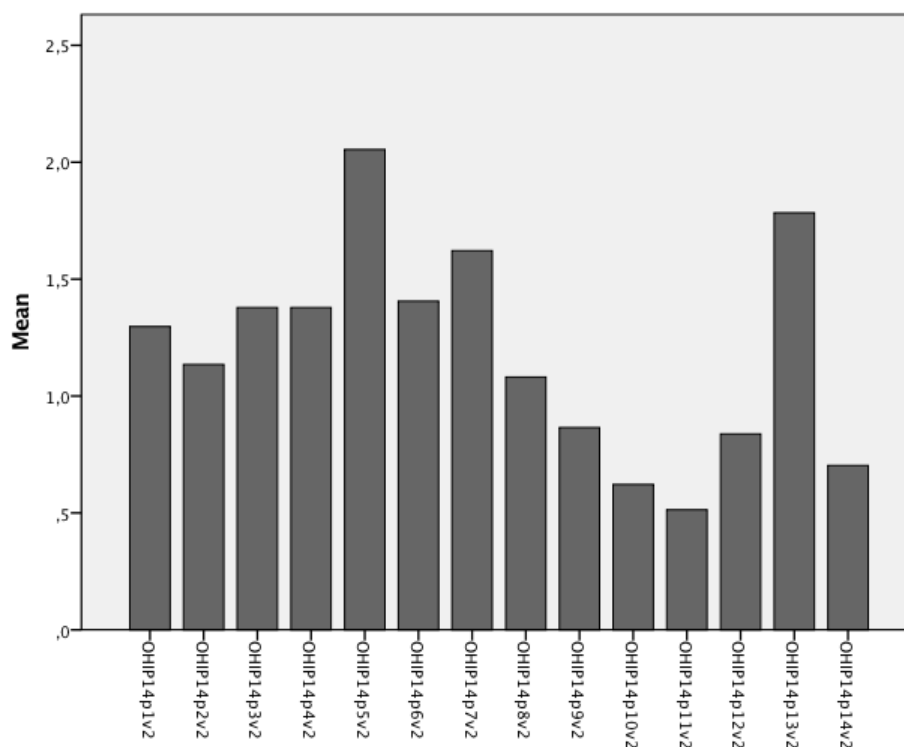


Figura 36 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-OHIP14 na visita 2.

Os dados obtidos por todos os participantes nas visitas 1 e 2 são apresentados, respetivamente, nas tabelas 39 e 40. Na figura 37 surgem as *boxplots* relativas às pontuações totais obtidas em cada uma das administrações da versão portuguesa do OHIP-14. Na visita 1 a mediana e amplitude interquadril foram 17, enquanto que na visita 2 a mediana foi 15 e a amplitude interquadril foi 17.

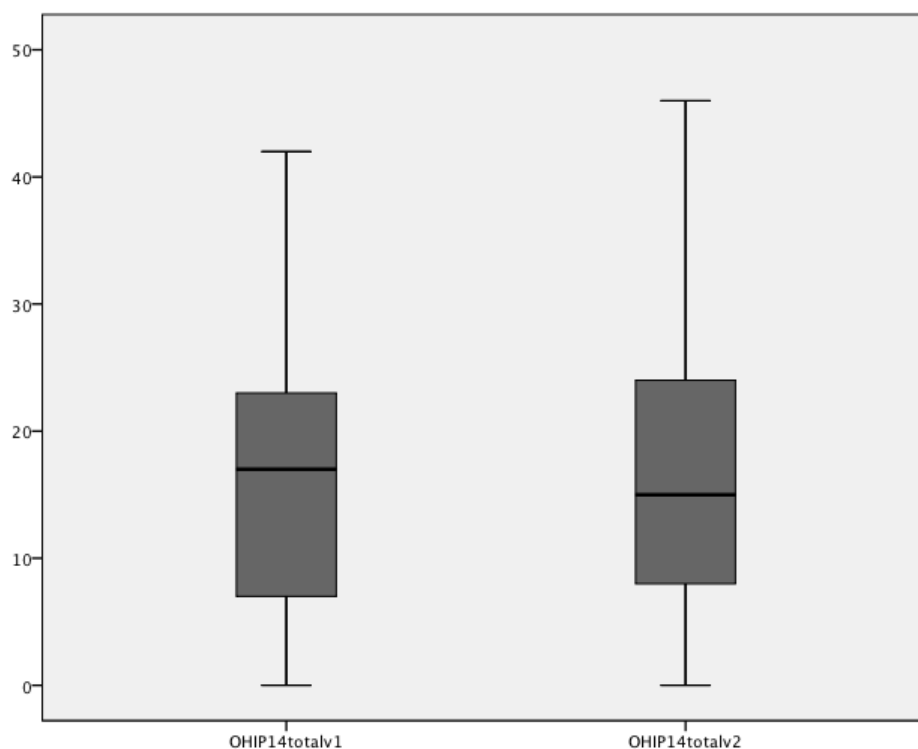


Figura 37 - Gráfico com as pontuações totais da VP-OHIP14 na duas visitas.

Na primeira visita as pontuações variaram entre 0 e 42. Registaram-se 2 casos com a pontuação mínima de 0 pontos (5,4%) e nenhum doente obteve o resultado máximo de 56 pontos. Na tabela 37 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 1. Na figura 38 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da primeira consulta. Na segunda visita as pontuações também variaram entre 0 e 46. Apenas foi registado um caso com a pontuação mínima de 0 pontos (2,7%) e nenhum doente obteve o resultado máximo de 56 pontos. Na tabela 38 estão as médias da frequência e percentagem da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 2. Na figura 39 é apresentado o gráfico com as percentagens da pontuação total da segunda consulta.

VP-OHIP14 Total	Visita 1	
	Frequência	Porcentagem
0	2	5.4
2	3	8.1
5	1	2.7
6	3	8.1
7	1	2.7
8	1	2.7
10	1	2.7
12	2	5.4
13	2	5.4
14	1	2.7
16	1	2.7
17	1	2.7
18	2	5.4
19	3	8.1
20	2	5.4
22	1	2.7
23	1	2.7
24	2	5.4
26	2	5.4
28	1	2.7
31	1	2.7
33	1	2.7
34	1	2.7
42	1	2.7
Total	37	100.0

Tabela 37 - Frequência e porcentagem da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 1.

VP-OHIP14 Total	Visita 2	
	Frequência	Porcentagem
0	1	2.7
1	2	5.4
2	1	2.7
3	1	2.7
4	1	2.7
5	2	5.4
7	1	2.7
8	2	5.4
11	1	2.7
12	1	2.7
13	1	2.7
14	3	8.1
15	3	8.1
16	2	5.4
18	1	2.7
19	3	8.1
23	1	2.7
24	2	5.4
25	1	2.7
29	2	5.4
32	2	5.4
33	1	2.7
41	1	2.7
46	1	2.7
Total	37	100.0

Tabela 38 - Frequência e porcentagem da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 2.

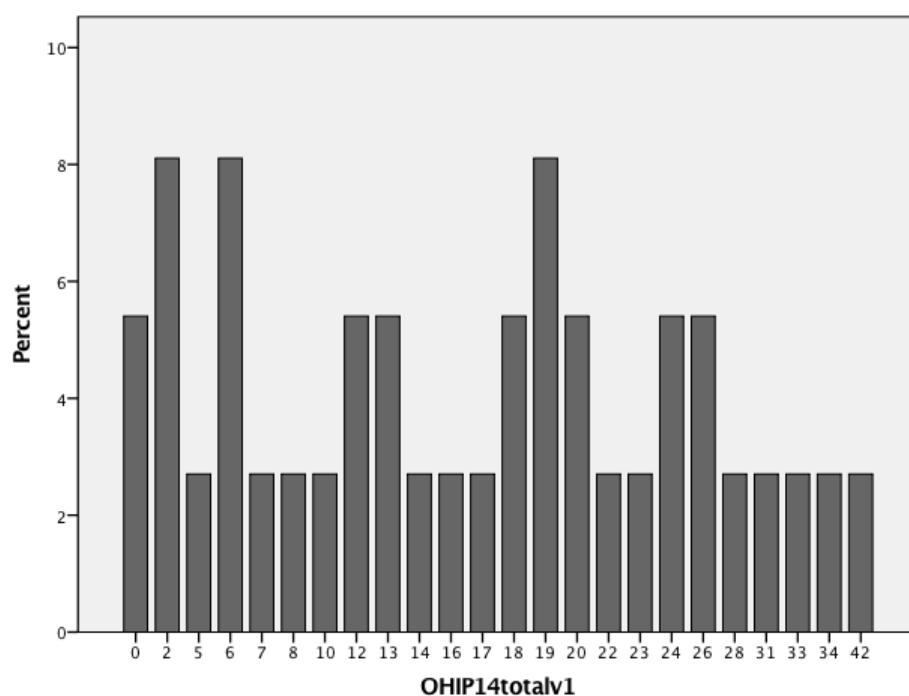


Figura 38 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 1.

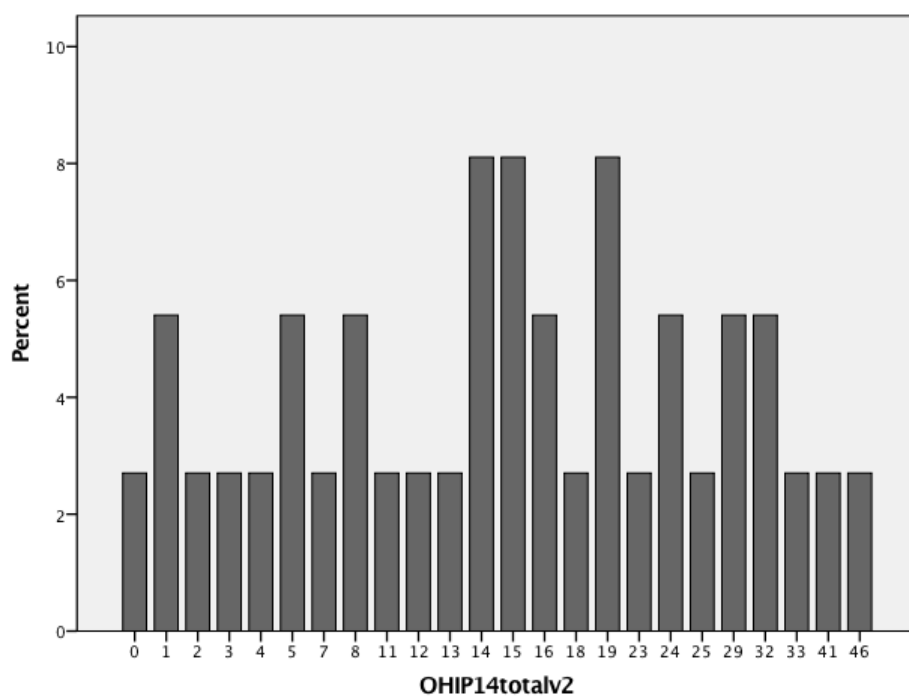


Figura 39 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 2.

OHIP V1	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Total
1	4	0	2	4	2	4	3	0	4	0	0	0	3	0	26
2	1	0	3	3	4	4	3	2	4	4	0	0	0	0	28
3	0	2	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	12
4	0	1	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	6
5	2	3	4	3	3	0	2	4	0	1	3	4	1	34	2
6	2	2	3	3	3	2	3	3	3	2	0	3	3	2	34
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	0	2	0	0	1	0	0	0	3	3	3	4	2	19
9	0	2	3	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	10
10	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
11	0	0	0	0	2	4	0	1	2	2	2	1	2	0	16
12	2	0	2	3	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0	19
13	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	0	2	0	18
16	2	4	2	4	4	2	4	3	3	0	2	1	2	0	31
17	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	5
18	0	1	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	6
19	2	0	0	2	2	2	2	1	0	2	0	0	0	0	13
20	2	0	3	2	4	3	3	0	2	0	0	0	4	1	24
21	3	2	1	4	0	0	4	2	0	0	2	3	2	0	23
22	1	1	0	0	4	2	3	0	0	0	0	0	2	0	13
23	2	1	2	2	4	2	4	0	2	0	0	2	4	1	26
24	2	1	1	2	2	1	2	1	1	1	0	0	4	1	19
25	2	1	0	2	2	1	1	1	0	0	0	1	1	0	12
26	2	1	2	1	0	2	2	0	1	0	2	1	4	2	20
27	2	0	0	4	4	4	0	0	1	4	1	1	3	0	24
28	4	4	0	2	1	2	3	2	0	4	2	3	4	2	33
29	2	2	3	2	2	2	1	1	2	1	1	2	1	0	22
30	3	0	2	2	2	0	1	0	2	0	0	2	2	2	18
31	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	4	0	0	8
32	4	4	4	0	4	4	0	2	2	4	4	3	3	4	42
33	2	4	2	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	14
34	0	0	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	7
35	2	4	2	0	2	2	4	2	0	0	2	0	0	0	20
36	2	0	2	0	2	2	0	0	0	0	2	4	3	0	17
37	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	6

Tabela 39 - Dados obtidos por cada participante na VP-OHIP14 na visita 1.

OHIP V2	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Total
1	3	3	3	4	3	0	4	3	0	0	0	0	2	0	24
2	0	0	4	4	4	4	4	2	2	1	0	2	4	1	32
3	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5	2	4	4	3	3	0	4	3	3	0	0	0	2	1	29
6	2	2	3	3	4	4	4	4	4	2	0	3	4	2	41
7	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0	0	0	1	0	7
8	0	0	0	1	3	3	4	0	0	0	0	0	4	0	15
9	0	2	2	3	2	0	0	0	3	0	0	0	2	0	14
10	1	0	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	8
11	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4
12	2	0	2	2	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0	16
13	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
14	0	0	1	1	4	4	0	0	0	0	2	0	0	0	12
15	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	2	0	8
16	2	1	0	2	2	2	2	2	2	0	1	1	2	0	19
17	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
18	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
19	2	2	0	2	2	2	3	2	2	2	2	2	1	1	25
20	2	0	1	2	2	1	2	0	0	0	1	0	2	0	13
21	3	0	1	3	1	0	2	1	0	0	0	3	3	2	19
22	2	2	1	1	4	2	4	0	1	0	1	1	2	2	23
23	2	4	3	3	3	2	3	2	2	1	2	2	2	1	32
24	2	4	2	1	1	0	0	2	2	1	1	0	3	0	19
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	1	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4	11
27	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4	0	0	4	4	24
28	2	4	0	0	3	3	4	2	2	4	1	3	4	1	33
29	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
30	2	0	1	0	0	0	1	0	2	4	0	2	2	1	15
31	1	0	0	2	2	2	0	0	2	0	2	2	2	0	15
32	4	4	4	4	4	4	4	8	0	2	0	4	4	4	46
33	0	4	3	1	4	2	4	4	1	0	0	0	4	2	29
34	0	0	2	2	2	0	4	2	0	2	0	0	2	0	16
35	4	2	2	0	0	2	0	0	0	0	2	0	2	0	14
36	1	0	2	0	1	1	1	0	2	0	2	4	4	0	18
37	2	0	0	0	2	2	2	0	0	0	2	2	2	0	14

Tabela 40 - Dados obtidos por cada participante na VP-OHIP14 na visita 2.

Para avaliação da fiabilidade (consistência interna), reprodutibilidade (fiabilidade de teste sequencial) e validade de construção da VP-OHIP14 foram, igualmente, calculados os coeficientes alfa de Cronbach, de correlação entre itens, de cada item com o total, intra-classe, bem como a correlação com medidas externas, designadamente com os fluxos salivares.

A média do coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,716 e de 0,871 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. Na visita 1, o coeficiente aumenta para 0,820 quando se retira o item 14 do questionário. Retirando o item 11 na visita 2, o coeficiente sobe para 0,878.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-item (CCII) foi de 0,231 e de 0,282 nas duas administrações dos questionários, respetivamente. As matrizes de correlação entre os vários itens para as visitas 1 e 2 estão nas tabelas 41 e 42.

Os coeficientes de correlação intra-classe (CCIC) e os coeficientes de correlação de cada item com o total ou inter-total (CCIT) para ambas as visitas encontram-se na tabela 43.

A correlação intra-classe foi obtida através do coeficiente de Pearson. Os valores do CCIC variaram entre 0,028 e 0,475. A média do CCIC para a pontuação total do questionário foi de 0,657 (significativa a 1%).

A correlação item-total foi obtida através do coeficiente de Spearman. Os resultados do CCIT para a primeira visita variaram entre 0,277 e 0,723. Na segunda visita houve uma variação entre 0,239 e 0,791. A esmagadora maioria dos resultados foi significativa a 1%.

A correlação entre a pontuação total do questionário na visita 1 e os fluxos salivares não estimulado ou basal, estimulado mecanicamente e diferencial (estimulado menos basal), também foi estabelecida através da medida correlacional de Pearson. Os coeficientes e os respetivos níveis de significância encontram-se descritos na tabela 44.

Foram ainda obtidos diagramas de dispersão e retas de regressão da pontuação total dos questionários, em função dos diversos fluxos salivares obtidos na primeira visita, apresentados na figura 40.

V. VALIDAÇÃO DE QUESTIONÁRIOS

VP-OHIP v1	Q01	Q02	Q03	Q04	Q05	Q06	Q07	Q08	Q09	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
Q01	1.00	.436	.162	.435	.403	.325	.473	.404	.280	.351	.355	.418	.540	.167
Q02	.436	1.00	.251	.078	.119	-.043	.366	.610	.022	.147	.416	.235	.039	.267
Q03	.162	.251	1.00	.192	.235	.036	.089	.315	.393	.040	.278	.156	.088	.351
Q04	.435	.078	.192	1.00	.447	.279	.439	.405	.486	.165	-.037	.078	.186	.170
Q05	.403	.119	.235	.447	1.00	.688	.360	.377	.455	.325	.109	.081	.261	.167
Q06	.325	-.043	.036	.279	.688	1.00	.176	.120	.491	.499	.193	.049	.281	-.165
Q07	.473	.366	.089	.439	.360	.176	1.00	.523	.243	-.077	-.020	.058	.170	.045
Q08	.404	.610	.315	.405	.377	.120	.523	1.00	.204	.302	.454	.321	-.007	.499
Q09	.280	.022	.393	.486	.455	.491	.243	.204	1.00	.244	.007	-.014	.283	-.085
Q10	.351	.147	.040	.165	.325	.499	-.077	.302	.244	1.00	.415	.323	.314	.111
Q11	.355	.416	.278	-.037	.109	.193	-.020	.454	.007	.415	1.00	.562	.400	.403
Q12	.418	.235	.156	.078	.081	.049	.058	.321	-.014	.323	.562	1.00	.383	.430
Q13	.540	.039	.088	.186	.261	.281	.170	-.007	.283	.314	.400	.383	1.00	.035
Q14	.167	.267	.351	.170	.167	-.165	.045	.499	-.085	.111	.403	.430	.035	1.00

Tabela 41 - Matriz de correlação entre itens da VP-OHIP14 da visita 1.

VP-OHIP v2	Q01	Q02	Q03	Q04	Q05	Q06	Q07	Q08	Q09	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
Q01	1.00	.374	.161	.193	.189	.232	.265	.406	.046	.395	.251	.384	.391	.473
Q02	.374	1.00	.538	.332	.343	.088	.463	.655	.402	.208	.123	.196	.373	.371
Q03	.161	.538	1.00	.569	.361	.019	.456	.603	.252	-.012	-.162	.169	.279	.284
Q04	.193	.332	.569	1.00	.421	.165	.542	.603	.289	-.030	-.110	.267	.321	.143
Q05	.189	.343	.361	.421	1.00	.711	.625	.494	.225	.207	.024	.189	.474	.452
Q06	.232	.088	.019	.165	.711	1.00	.343	.336	.183	.345	.271	.382	.525	.361
Q07	.265	.463	.456	.542	.625	.343	1.00	.654	.280	.263	-.016	.400	.576	.280
Q08	.406	.655	.603	.603	.494	.336	.654	1.00	.259	.284	-.133	.426	.470	.447
Q09	.046	.402	.252	.289	.225	.183	.280	.259	1.00	.280	.196	.415	.427	.050
Q10	.395	.208	-.012	-.030	.207	.345	.263	.284	.280	1.00	-.023	.408	.455	.457
Q11	.251	.123	-.162	-.110	.024	.271	-.016	-.133	.196	-.023	1.00	.353	.117	-.183
Q12	.384	.196	.169	.267	.189	.382	.400	.426	.415	.408	.353	1.00	.570	.348
Q13	.391	.373	.279	.321	.474	.525	.576	.470	.427	.455	.117	.570	1.00	.408
Q14	.473	.371	.284	.143	.452	.361	.280	.447	.050	.457	-.183	.348	.408	1.00

Tabela 42 - Matriz de correlação entre itens da VP-OHIP14 da visita 2.

Questão da VP-OHIP14	CCIC			CCIT	
	Média	Mínimo (IC 95%)	Máximo (IC 95%)	Visita 1	Visita 2
1	0.299	0.086	0.513	0.723**	0.569**
2	0.344	0.154	0.534	0.277	0.590**
3	0.410	0.206	0.614	0.286	0.464**
4	0.174	-0.020	0.368	0.504**	0.520**
5	0.101	-0.103	0.305	0.580**	0.687**
6	0.269	0.053	0.485	0.649**	0.514**
7	0.054	-0.103	0.211	0.551**	0.773**
8	0.239	0.050	0.423	0.457**	0.752**
9	0.076	-0.151	0.303	0.639**	0.547**
10	0.475	0.210	0.740	0.453**	0.603**
11	0.028	-0.186	0.242	0.351*	0.239
12	0.411	0.168	0.654	0.388*	0.608**
13	0.175	-0.007	0.357	0.610**	0.791**
14	0.293	0.056	0.530	0.399*	0.665**
Total	0.657**	0.448	0.942	1.000	1.000

(*Correlação é significativa para o nível 0.05 / **Correlação é significativa para o nível 0.01)

Tabela 43 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-OHIP14.

Pontuação total da VP-OHIP14	Fluxo salivar basal	Fluxo salivar estimulado	Diferencial dos fluxos salivares
<i>Correlação de Pearson</i>	-0.144	-0.264	-0.225
<i>Significância</i>	0.395	0.115	0.180
<i>Amostra (N)</i>	37	37	37

(Não se verificaram correlações significativas)

Tabela 44 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-OHIP14 na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.

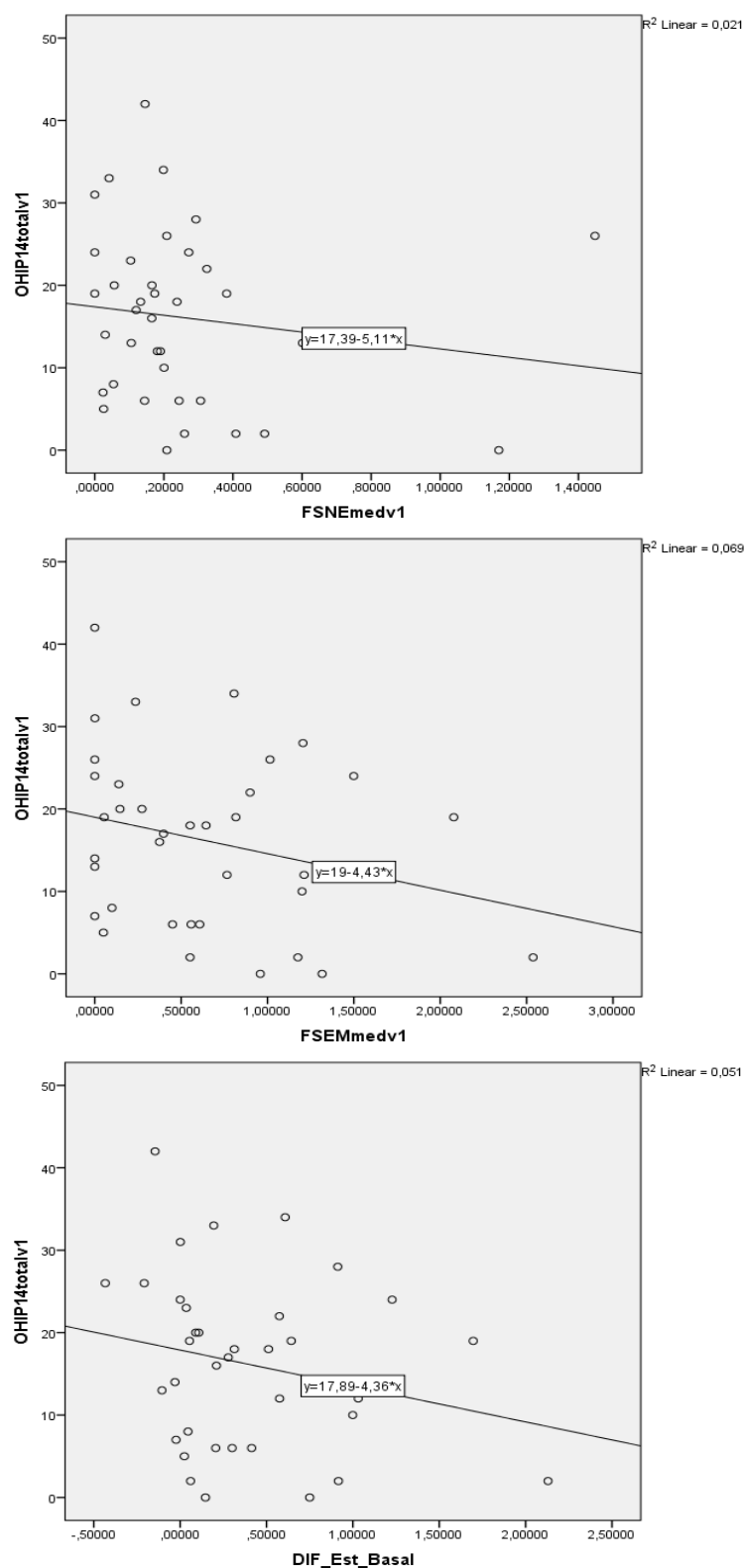


Figura 40 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-OHIP14 na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.

Os resultados parciais relativos a cada um dos sete domínios surgem nas tabelas 45 e 46.

Domínio da VP-OHIP14	Visita 1		Visita 2	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
<i>1 - limitação funcional (p1 e p2)</i>	2.54	2.268	2.43	2.340
<i>2 - dor física (p3 e p4)</i>	3.11	2.105	2.76	2.338
<i>3 - desconforto psicológico (p5 e p6)</i>	3.32	2.667	3.46	2.641
<i>4 - incapacidade física (p7 e p8)</i>	2.43	2.292	2.70	3.117
<i>5- incapacidade psicológica (p9 e p10)</i>	1.68	2.082	1.49	1.895
<i>6 - incapacidade social (p11 e p12)</i>	1.81	2.246	1.35	1.736
<i>7 - desvantagem (p13 e p14)</i>	2.97	5.843	2.49	2.281
<i>Total das 7 dimensões</i>	17.86	12.843	16.68	11.714

Tabela 45 - Resultados das pontuações por domínio, obtidas em ambas as administrações do questionário VP-OHIP14 (média e desvio padrão).

Domínio da VP-OHIP14	Fluxo salivar basal	Fluxo salivar estimulado	Diferencial dos fluxos salivares
<i>1 - limitação funcional</i>	-0.127	-0.377*	-0.365*
<i>2 - dor física</i>	0.111	0.117	0.074
<i>3 - desconforto psicológico</i>	0.057	-0.055	-0.095
<i>4 - incapacidade física</i>	-0.061	-0.194	-0.191
<i>5- incapacidade psicológica</i>	0.050	-0.051	-0.086
<i>6 - incapacidade social</i>	-0.223	-0.371*	-0.306
<i>7 - desvantagem</i>	0.560	-0.159	-0.214
<i>Total das 7 dimensões</i>	-0.088	-0.239	-0.271

(*Correlação é significativa para o nível 0.05)

Tabela 46 - Correlação de Pearson entre a pontuação parcial de cada domínio do questionário VP-OHIP14 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.

Os principais resultados obtidos para cada um dos quatro questionários de saúde a validar, encontram-se sumariados na tabela 47.

RESULTADOS			SXI	ODMQ	GRIXQ	OHIP14
Pontuação total média	Visita 1		9.16	2.54	26.78	16.14
	Visita 2		9.65	2.62	27.97	16.54
Efeito base ou tecto (% de participantes)	Visita 1	Mínimo	10.80	18.90	8.10	5.40
		Máximo	0.00	2.70	0.00	0.00
	Visita 2	Mínimo	8.10	10.80	5.40	2.70
		Máximo	5.40	2.70	0.00	0.00
Coefficiente de Crohnbach alfa	Visita 1		0.62	0.68	0.91	0.72
	Visita 2		0.71	0.51	0.89	0.87
Correlação inter-itens	Visita 1		0.23	0.40	0.42	0.23
	Visita 2		0.44	0.26	0.37	0.28
Correlação item-total	Visita 1	Mínimo	0.21	0.47**	0.53**	0.28
		Máximo	0.71**	0.93**	0.78**	0.72**
	Visita 2	Mínimo	0.45**	0.30	0.52**	0.24
		Máximo	0.81**	0.84**	0.75**	0.79**
Correlação intra-classe (entre as 2 visitas)	Mínimo		0.10	0.48	-0.02	0.03
	Máximo		0.53	0.74	0.46	0.48
	Total		0.60**	0.81**	0.70**	0.66**
Correlação com os fluxos salivares (visita 1)	Não Estimulado		-0.17	-0.31	-0.28	-0.14
	Estimulado		-0.30	-0.38*	-0.23	-0.26
	Diferencial		-0.25	-0.27	-0.12	-0.23
Correlação com a pergunta padrão	Visita 1		0.67**	0.40*	0.72**	
	Visita 2		0.63**	0.43**	0.58**	

(*Correlação é significativa para o nível 0.05 / significativa a 5%)

(**Correlação é significativa para o nível 0.01 / significativa a 1%)

Tabela 47 - Resumo dos principais valores (arredondados às centésimas), resultantes dos testes aplicados a cada um dos questionários de saúde oral.

V.3. DISCUSSÃO

As propriedades psicométricas das versões portuguesas dos quatro questionários de saúde foram avaliadas em termos de fiabilidade (consistência interna), reprodutibilidade (fiabilidade de teste sequencial ou estabilidade temporal) e validade de construção.

A fiabilidade dos questionários foi aferida com recurso à fórmula de Cronbach para o coeficiente alfa, bem como através da correlação entre itens (inter-itens) e de cada item com o total (item-total). Tal como definido previamente para estudos clínicos, o coeficiente alfa de Cronbach deve ser desejavelmente superior a 0,80 para ser considerado como indicador de uma boa consistência interna do questionário (Bland e Altman, 1997).

A correlação entre itens foi calculada para determinar a possibilidade de inflação do coeficiente alfa de Cronbach devido à extensão dos questionários (Streiner, 2003). Os valores ideais apontados na literatura devem ser, pelo menos, superiores a 0,20 (Ferketich, 1991), devendo estar no intervalo 0,40-0,50 para escalas que avaliam características estreitas e entre 0,15-0,20 para características mais amplas (Clark e Watson, 1995).

Já a correlação de cada item com o total foi calculada para avaliar se o coeficiente alfa de Cronbach aumentava com a remoção de alguma questão, como medida da estabilidade da escala. Serve ainda para a análise da contribuição equitativa de cada item para a dimensionalidade do questionário. Alguns autores sugerem que estes valores devem ser superiores a 0,30 (Ferketich, 1991).

Como medida de reprodutibilidade e estabilidade temporal dos questionários foram utilizados os coeficientes de correlação intra-classe de cada pergunta e do total final, aferindo a fiabilidade de teste sequencial. De acordo com o modelo proposto por Fleiss, a fiabilidade pode ser classificada como: pobre para valores $< 0,40$; boa quando está entre 0,40 e 0,75; ou excelente se $> 0,75$ (Fleiss, 1986).

A validade de construção foi estudada por correlação com as outras medidas externas utilizadas para avaliação de xerostomia, designadamente os fluxos salivares e as respostas à pergunta padrão. Estes valores devem ser interpretados da seguinte forma: forte correlação se superior a 0,50; moderada correlação entre 0,35 e 0,50; e fraca correlação se inferior a 0,35 (Nunnally e Bernstein 1994, Juniper e col., 1996).

Finalmente, foi identificada a presença do efeito base ou tecto, sempre que 15% dos doentes apresentaram os valores limite possíveis para o questionário (McHorney e Tarlov, 1995).

Summated xerostomia inventory (SXI)

A versão reduzida do *xerostomia inventory* ou *summated xerostomia inventory* (SXI) foi proposta em 2011, sendo constituída por apenas 5 das 11 perguntas que compõem o questionário original, aumentando a aceitabilidade e validade aparente, mas mantendo a sua utilidade e propriedades discriminativas (Thomson e col., 2011).

A pontuação total deste questionário pode variar entre 5 e 15. Neste estudo, a média final da versão portuguesa do *summated xerostomia inventory* (VP-SXI) foi de 9,16 e 9,65 na primeira e segunda visitas, respetivamente. Aplicando o teste T para amostras emparelhadas, entre as pontuações totais da visita 1 e da visita 2, obtém-se $p\text{-value} = 0.203 > 0.05$, ou seja, não existem diferenças significativas entre o total médio das duas visitas.

Na primeira visita, 10,8% dos participantes registaram a pontuação mínima de 5 e nenhum doente obteve o resultado máximo de 15 pontos. Já na segunda visita, a pontuação mínima foi registada em 8,1% dos casos e a máxima em 5,4%. Como todos os valores são inferiores a 15%, não foi detetado o efeito base ou tecto.

Relativamente à consistência interna, que permite aferir da fiabilidade do questionário, o coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,62 na primeira visita e de 0,71 na segunda. Por isso, neste caso, os resultados encontram-se ligeiramente abaixo do valor de 0,80 apontado na literatura como desejável.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-itens (CCII) foi de 0,23 e 0,44 nas duas visitas, respetivamente. Deste modo, os resultados alcançados podem ser considerados dentro dos parâmetros recomendados, uma vez que são superiores a 0,20.

O coeficiente de correlação de cada item com o total ou item-total (CCIT) variou entre 0,21 e 0,71 na primeira visita. Já na segunda visita, os valores situaram-se entre 0,45 e 0,81. Portanto, neste caso, a generalidade dos resultados está acima dos valores de referência, na ordem dos 0,30.

No que diz respeito à fiabilidade de teste sequencial, medida de avaliação da reprodutibilidade e estabilidade temporal do questionário, cuja aplicação foi repetida duas semanas mais tarde, o coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) para a pontuação total nas duas visitas foi de 0,60 (tendo variado entre 0,10 e 0,53 para os diversos itens). Ora, de acordo com o modelo de Fleiss, a fiabilidade oscilou entre pobre e boa.

Em relação à validade de construção do questionário, foram estabelecidas medidas correlacionais com os fluxos salivares e a pergunta padrão de avaliação da xerostomia. O coeficiente de Pearson para a correlação da pontuação total do questionário e a secreção salivar foi de -0,17 para o fluxo basal, -0,30 para o estimulado e -0,25 para o diferencial. Tal como era previsível, a correlação estabelecida foi negativa, o que significa que quanto menor for o fluxo salivar do doente, maior será a pontuação expectável do questionário de avaliação da xerostomia. No entanto, a correlação foi fraca e não se mostrou significativa.

Por fim, o coeficiente de Spearman para a correlação da pontuação total do questionário e as respostas à pergunta padrão foi de 0,67 e 0,63 nas duas visitas, respetivamente. Neste caso, registou-se uma forte e significativa correlação a 1%.

Os valores registados neste processo de validação da VP-SXI são semelhantes ou ligeiramente inferiores aos descritos pelos autores que criaram o questionário, designadamente em termos do coeficiente alfa de Cronhbach que, na versão original, se manteve acima de 0,70 nas diferentes populações estudadas, nomeadamente na Holanda, Austrália, Japão e Nova Zelândia (Thomson e col., 2011).

Já num estudo prévio que visou a validação da versão portuguesa em indivíduos recrutados no âmbito de dois ensaios clínicos distintos, respetivamente em doentes com síndrome de Sjögren e polimedicados, os valores encontrados foram superiores, 0,84 na primeira visita e 0,87 na segunda (Amaral e col., 2018b).

Nos últimos anos, o *xerostomia inventory* (XI) e a sua versão reduzida *summated xerostomia inventory* (SXI), foram alvo de vários processos de adaptação transcultural, estando, atualmente, disponíveis instrumentos validados para diversas línguas, como a versão grega, espanhola, chinesa ou coreana (He e col., 2013; Gkavela e col., 2015; Serrano e col., 2015; Lee e col., 2016).

Objective dry mouth questionnaire (ODMQ)

O *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ) foi proposto em 2008, sendo constituído apenas por 4 itens. Pretende ser uma ferramenta para o registo de alterações em termos de secura labial e da mucosa oral, acumulação de saliva no pavimento bucal e palpação das glândulas salivares. Foi inicialmente desenvolvido para avaliação da eficácia de um novo agente tópico testado em doentes com síndrome de Sjögren (Alpöz e col., 2008).

A pontuação total deste questionário pode variar entre 0 e 8. Neste estudo, a média final da versão portuguesa do *objective dry mouth questionnaire* (VP-ODMQ) foi de 2,54 e 2,62 na primeira e segunda visitas, respetivamente. Aplicando o teste T para amostras emparelhadas, entre as pontuações totais da visita 1 e da visita 2, obtém-se $p\text{-value} = 0.692 > 0.05$, ou seja, não existem diferenças significativas entre o total médio das duas visitas.

Na primeira visita, 18,9% dos participantes registaram a pontuação mínima de 0 e o resultado máximo de 8 pontos foi obtido por 2,7%. Já na segunda visita, a pontuação mínima foi registada em 10,8% dos casos e a máxima em 2,7%. Assim sendo, na visita 1 foi detetado o efeito base, uma vez que mais de 15% dos doentes apresentaram o valor mínimo possível para o questionário.

O coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,68 na primeira visita e de 0,51 na segunda. Por isso, neste caso, os resultados encontram-se abaixo do valor recomendado de 0,80.

A média do coeficiente de correlação inter-itens (CCII) foi de 0,40 e 0,26 nas duas visitas, respetivamente. Deste modo, os resultados alcançados podem ser considerados dentro dos parâmetros recomendados, já que são superiores a 0,20.

O coeficiente de correlação item-total (CCIT) situou-se entre 0,47 e 0,93 na primeira visita, tendo, na segunda visita, variado entre 0,30 e 0,84. Portanto, neste caso, os resultados estão acima dos valores de referência de 0,30 sugeridos na literatura.

O coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) para a pontuação total nas duas visitas foi de 0,81 (tendo variado entre 0,48 e 0,74 para os diversos itens). Podemos, portanto, afirmar que a fiabilidade variou entre boa e excelente.

O coeficiente de Pearson para a correlação da pontuação total do questionário e a secreção salivar foi de -0,31 para o fluxo basal, -0,38 para o estimulado e -0,27 para o

diferencial. Tal como era previsível, a correlação estabelecida foi negativa, o que significa que quanto menor for o fluxo salivar do doente, maior será a pontuação expectável do questionário. No entanto, a correlação foi predominantemente fraca, sendo apenas moderada para o fluxo estimulado e significativa a 5%. Finalmente, o coeficiente de Spearman para a correlação da pontuação total do questionário e as respostas à pergunta padrão foi de 0,40 e 0,43 nas duas visitas, respetivamente. Neste caso, registou-se uma moderada correlação, mas significativa a 5% e 1% para cada visita, respetivamente.

Tal como a designação indica, o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ) é um instrumento para registo das alterações objetivas encontradas na cavidade oral. Como foi referido anteriormente, contrariamente ao que se passa com os restantes questionários de avaliação da xerostomia, que devem ser preenchidos de acordo com as respostas dadas pelos doentes em função das queixas subjetivas percecionadas e relatadas pelos próprios, no caso do ODMQ o preenchimento deve ser feito pelo clínico. Assim, em rigor, não se tratando verdadeiramente um de questionário baseado na autoperceção dos doentes, não carece de adaptação transcultural, uma vez que não há lugar a interpretações subjetivas do conteúdo dos seus itens.

Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire (GRIXQ)

O *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ) foi proposto em 2010, sendo constituído por 14 perguntas que avaliam especificamente as queixas associadas à xerostomia induzida pela radioterapia (Beetz e col., 2010).

A pontuação total deste questionário pode variar entre 14 e 56. Neste estudo, a média final da versão portuguesa do *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (VP-GRIXQ) foi de 26,78 e 27,97 na primeira e segunda visitas, respetivamente. Aplicando o teste T para amostras emparelhadas, entre as pontuações totais da visita 1 e da visita 2, obtém-se $p\text{-value} = 0.331 > 0.05$, ou seja, não existem diferenças significativas entre o total médio das duas visitas.

Na primeira visita, 8,1% dos participantes registaram a pontuação mínima de 14 e nenhum doente obteve o resultado máximo de 56 pontos. Já na segunda visita, a pontuação

mínima foi registada em 5,4% dos casos, não tendo, uma vez mais, havido qualquer registo da pontuação máxima. Assim sendo, não foi detetado o efeito base ou tecto.

O coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,91 na primeira visita e de 0,89 na segunda, claramente acima de 0,80. Por isso, podemos afirmar que este questionário apresenta uma boa consistência interna e fiabilidade.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens ou inter-itens (CCII) foi de 0,42 e 0,37 nas duas visitas, respetivamente. Deste modo, também neste campo, os resultados alcançados estão de acordo com os parâmetros recomendados na literatura.

O coeficiente de correlação de cada item com o total ou item-total (CCIT) variou entre 0,53 e 0,78 na primeira visita. Já na segunda visita, os valores situaram-se entre 0,52 e 0,75. Portanto, uma vez mais, todos os resultados estão acima dos valores de referência.

O coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) para a pontuação total nas duas visitas foi de 0,70 (tendo variado entre -0,02 e 0,46 para os diversos itens). Neste caso, de um modo geral, aplica-se a categoria correspondente a uma boa fiabilidade, atestando uma adequada reprodutibilidade e estabilidade temporal do questionário. O único coeficiente negativo foi o da correlação do item 11 (*‘Teve dificuldades em falar devido à saliva pegajosa’*), no valor exato de -0,017. Um eventual valor de Kappa negativo sugere que a concordância encontrada foi menor do que a esperada por acaso. Sugere, portanto, discordância, mas o seu valor não tem interpretação como intensidade de não concordância. Todos os restantes coeficientes de correlação intra-classe foram positivos.

Em relação à validade de construção do questionário, foram estabelecidas medidas correlacionais com os fluxos salivares e a pergunta padrão de avaliação da xerostomia. O coeficiente de Pearson para a correlação da pontuação total do questionário e a secreção salivar foi de -0,28 para o fluxo basal, -0,23 para o estimulado e -0,12 para o diferencial. Tal como era previsível, a correlação estabelecida foi negativa, o que significa que quanto menor for o fluxo salivar do doente, maior será a pontuação expectável do questionário de avaliação da xerostomia. No entanto, a correlação foi fraca. Por fim, o coeficiente de Spearman para a correlação da pontuação total do questionário e as respostas à pergunta padrão foi de 0,72 e 0,58 nas duas visitas, respetivamente. Neste caso, registou-se uma forte e significativa correlação a 1%.

Os valores encontrados neste processo de validação da VP-GRIXQ são semelhantes aos descritos pelos autores que criaram o questionário, designadamente em termos do coeficiente alfa de Cronhbach que, na versão original, variou entre 0,82 e 0,94 (Beetz e col., 2010).

O *Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQ-C30) e o seu módulo específico para oncologia da cabeça e pescoço, o *Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35* (QLQ-H&N35), desenvolvidos pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), são os instrumentos validados mais comunmente usados para determinar o impacto da doença e dos tratamentos oncológicos na qualidade de vida dos indivíduos (Bjordal e col., 1994; Bjordal e col., 2000). A proposta deste novo questionário *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ) surgiu na tentativa de colmatar a falta de sensibilidade das ferramentas existentes para avaliar as alterações relacionadas com a saliva sofridas por estes doentes, uma vez que o QLQ-H&N35 apenas possui duas perguntas sobre disfunções salivares. A criação posterior por parte da EORTC de um módulo suplementar, o *Quality of Life Questionnaire Oral Health 17* (QLQ-OH17), para avaliação do impacto dos problemas orais e dentários na qualidade de vida de doentes com cancro, poderá ajudar a justificar a falta de popularidade do GRIXQ junto da comunidade médica e científica (Hjermstad e col., 2012).

Oral health impact profile (OHIP-14)

A versão reduzida do *oral health impact profile* (OHIP-14) foi proposta em 1997, sendo constituída por apenas 14 das 49 perguntas que compõem o questionário original (Slade e Spencer, 1994; Slade, 1997).

A pontuação total deste questionário pode variar entre 0 e 56. Neste estudo, a média final da versão portuguesa do *oral health impact profile* (VP-OHIP14) foi de 16,14 e 16,54 na primeira e segunda visitas, respetivamente. Aplicando o teste T para amostras emparelhadas, entre as pontuações totais da visita 1 e da visita 2, obtém-se $p\text{-value} = 0.787 > 0.05$, ou seja, não existem diferenças significativas entre o total médio das duas visitas.

Na primeira visita, 5,4% dos participantes registaram a pontuação mínima de 0 e nenhum doente obteve o resultado máximo de 56 pontos. Já na segunda visita, a pontuação mínima foi registada em 2,7% dos casos, não tendo, uma vez mais, havido qualquer registo da pontuação máxima. Como todos os valores foram menores que 15%, não foi detetado o efeito base ou tecto.

O coeficiente alfa obtido com recurso à fórmula de Cronbach foi de 0,72 na primeira visita e de 0,87 na segunda. Por isso, neste caso, os resultados da primeira visita encontram-se ligeiramente abaixo do desejável, estando acima dos valores de referência na segunda visita.

A média do coeficiente de correlação entre os vários itens foi de 0,23 e 0,28 nas duas visitas, respetivamente. Deste modo, os resultados alcançados podem ser considerados como estando dentro dos parâmetros sugeridos na literatura.

O coeficiente de correlação de cada item com o total variou entre 0,28 e 0,72 na primeira visita. Já na segunda visita, os valores situaram-se entre 0,24 e 0,79. Portanto, neste caso, a generalidade dos resultados está acima dos valores de referência. Contudo, os seus limites inferiores estão abaixo do valor recomendado de 0,30.

O coeficiente de correlação intra-classe para a pontuação total nas duas visitas foi de 0,66 (tendo variado entre 0,03 e 0,48 para os diversos itens). Neste caso, a fiabilidade variou entre pobre e boa.

O coeficiente de Pearson para a correlação da pontuação total do questionário e a secreção salivar foi de -0,14 para o fluxo basal, -0,26 para o estimulado e -0,23 para o diferencial. Tal como era previsível, a correlação estabelecida foi negativa, o que significa que quanto menor for o fluxo salivar do doente, maior será a pontuação expectável do questionário de avaliação da xerostomia. No entanto, a correlação foi fraca.

Este questionário pode ser subdividido em 7 domínios, cada um deles correspondendo a duas perguntas: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem. Uma análise dos resultados parciais permite perceber que, em ambas as visitas, a dimensão do desconforto psicológico (perguntas 5 e 6) alcançou a maior pontuação média, com os valores de 3,32 e 3,46 respetivamente. Também nas duas visitas, a pontuação mais baixa

foi registada para a dimensão da incapacidade psicológica (perguntas 9 e 10), com os valores de 1,81 e 1,35 respetivamente.

Analisando as correlações dos diversos domínios com os fluxos salivares, encontramos valores significativos a 5% para a correlação da dimensão da limitação funcional (perguntas 1 e 2) com o fluxo salivar estimulado (-0,38) e diferencial (-0,37). Também é significativa a correlação da dimensão da incapacidade social (perguntas 11 e 12) com o fluxo salivar estimulado (-0,37).

Os valores registados neste processo de validação da VP-OHIP14 são semelhantes aos descritos pelos autores que criaram originalmente o questionário em inglês, designadamente em termos do coeficiente alfa de Cronbach que, na versão original testada numa população idosa australiana, foi de 0,88 (Slade, 1997).

Exatamente o mesmo valor foi obtido no processo de validação para português do Brasil, com a aplicação do OHIP-14 em mulheres para avaliação do impacto da dor de dentes na qualidade de vida durante a gravidez (Oliveira e Nadanovsky, 2005).

Também num estudo prévio que visou a validação da versão portuguesa em indivíduos com hipossialia secundária à síndrome de Sjögren, o coeficiente alfa de Cronbach encontrado foi similar, no valor de 0,89 nas duas visitas em que foram aplicados os questionários (Amaral e col., 2018a).

Nos últimos anos, a versão reduzida do *oral health impact profile* (OHIP) ou *oral health impact profile - short form* (OHIP-14), foi alvo de vários processos de adaptação transcultural, estando, atualmente, disponíveis instrumentos validados para diversas línguas, como a versão italiana, grega, espanhola, romena, persa, hebraica, croata e eslovena (Kushnir e col., 2004; Renner-Sitar e col., 2008; Navabi e col., 2010; Papagiannopoulou e col., 2012; Corridore e col., 2013; Slusanschi e col., 2013; León e col., 2014).

V.4. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas assistimos ao aumento do número de projetos de investigação multicêntricos, envolvendo instituições de várias nacionalidades, o que criou a necessidade de adaptação dos instrumentos de medida e indicadores do estado de saúde aos vários contextos internacionais (Anderson e col., 1993).

A adaptação transcultural dos questionários de saúde procura alcançar uma equivalência entre as versões original e traduzida, não se reduzindo a uma simples tradução linguística das perguntas que os compõem. De facto, trata-se de um complexo método de obtenção de congruência semântica, idiomática, experiencial e conceptual (Beaton e col., 2000). Para tal, foram estabelecidas e publicadas recomendações para a estruturação destes processos de adaptação transcultural, imprescindíveis para a geração de confiança junto dos investigadores científicos de que o impacto da doença ou do seu tratamento é descrito de forma semelhante em ensaios clínicos realizados em diferentes partes do mundo (Anderson e col., 1993; Beaton e col., 2000; Sousa e Rojjanasrirat, 2011).

A avaliação do doente com disfunção salivar deve incluir, necessariamente, duas vertentes: o diagnóstico do grau de hipossalialia, através da realização de sialometrias que permitam aferir objetivamente a redução dos fluxos salivar basal e estimulado, bem como a determinação da presença e severidade da xerostomia, com recurso à aplicação de questionários de saúde (Porter e col., 2004; Turner e Ship, 2007; von Bültzingslöwen e col., 2007; Napeñas e col., 2009). Dado o seu carácter eminentemente subjetivo, o registo da intensidade da xerostomia só pode ser rigorosamente alcançado utilizando instrumentos de medida específicos para esse efeito. Esta subjetividade obriga a um sistema de questionário com perguntas discriminativas, com uma variável contínua (van der Putten e col., 2010).

Até ao final do século passado, a avaliação da xerostomia baseou-se na utilização de questionários constituídos por uma única pergunta, pelo que, a inexistência de um instrumento válido para a medição e quantificação da xerostomia, dificultou a implementação de estudos sobre esta condição ou o seu tratamento (Thomson e col., 1999a; van der Putten e col., 2010). Desde então, diversos questionários de avaliação da xerostomia têm sido propostos na literatura, com particular destaque para o *xerostomia*

inventory (XI), o *summated xerostomia inventory* (SXI), o *dry mouth questionnaire* (DMQ), o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ) e o *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ), este último utilizado especificamente para doentes cuja hipossalialia é secundária à radioterapia da cabeça e pescoço.

A xerostomia é uma condição potencialmente debilitante, com significativo comprometimento da qualidade de vida dos doentes (Chambres e col., 2005; Thomson e col., 2006a). Estas alterações têm um marcado impacto negativo no desempenho das atividades quotidianas básicas, para além de um importante prejuízo do relacionamento social (Strombeck e col., 2000; Rostron e col., 2002). Estas repercussões na qualidade de vida relacionada com a saúde oral podem ser aferidas através da aplicação de instrumentos como o *oral health impact profile* (OHIP-49) ou a sua versão reduzida (OHIP-14).

A validade de construção dos questionários deve ser estudada por correlação com outra medidas externas utilizadas para a avaliação da xerostomia. Neste caso, foi investigada a correlação entre a pontuação total e os fluxos de secreção salivar (basal, estimulado e diferencial). Tal foi realizado porque, geralmente, a xerostomia desenvolve-se quando existe uma quadro de hipossalivação, o que poderá correlacionar-se com a autoperceção que o doente tem dessa condição. No entanto, este aspeto é controverso, uma vez que, como já vimos, estão descritos casos de doentes xerostómicos não hipossialícos, bem como de doentes com hipossalialia que nunca manifestam xerostomia. Para além disso, diversas investigações falham na confirmação de uma relação direta entre o nível de redução do fluxo salivar e a severidade das queixas de secura da boca, tendo alguns autores reportado uma baixa correlação entre a secreção salivar e a intensidade da sintomatologia da xerostomia (Thomson e col., 1999a; Thomson e Williams, 2000). Neste estudo, todas as correlações entre a pontuação total dos questionários e a secreção salivar foram fracas e não significativas, com exceção para a correlação do ODMQ com o fluxo salivar estimulado, que se revelou moderada e significativa a 5%. Estes dados vêm reforçar a ideia de que a hipossalialia e a xerostomia são, de facto, duas entidades clinicamente distintas.

Alguns estudos usam uma pergunta isolada de autoperceção da xerostomia, num teste de dimensionalidade única, para a verificação da validação do questionário (Thomson e col., 1999a; Thomson e Williams, 2000). No estudo preliminar realizado no Instituto Português de Reumatologia, com doentes com síndrome de Sjögren, não foi aplicada essa

pergunta padrão para efeitos de validação, uma vez que se tratava de uma amostra fortemente hipossialica, com uma drástica redução dos fluxos salivares, tendo sido, por isso, obtidos valores de correlação fortemente significantes. Já neste estudo do Instituto Português de Oncologia, como alguns doentes foram recrutados imediatamente após o diagnóstico de cancro, antes de terem sido expostos à radiação, não se apresentavam hipossialicos, pelo que, nesta amostra, foi aplicada a questão padrão ‘*Com que frequência sente a boca seca?*’, cuja correlação foi estabelecida para verificação da validade do questionário. Nesta investigação, a correlação entre a pontuação total de todos os questionários de avaliação da xerostomia e as respostas à pergunta padrão foi significativa, tendo variado entre moderada e forte.

Este estudo apresenta, no entanto, algumas limitações decorrentes, essencialmente, da reduzida dimensão das amostras selecionadas. Por outro lado, não estão refletidos todos os grupos de doentes xerostómicos, não tendo sido, por exemplo, aplicados em indivíduos cuja xerostomia é induzida pela farmacoterapia. Por isso, no futuro, estes questionários deverão ser administrados noutras populações xerostómicas mais representativas, designadamente em idosos polimedicados, por forma a confirmar os resultados preliminares obtidos com esta investigação.

Apesar das limitações deste estudo, podemos concluir que as versões portuguesas do *xerostomia inventory* (VP-XI) e do *summated xerostomia inventory* (VP-SXI), podem ser consideradas instrumentos válidos para a medição da autoperceção da sintomatologia associada à xerostomia, devendo ser preferidos à versão portuguesa do *dry mouth questionnaire* (VP-DMQ). A versão portuguesa do *objective dry mouth questionnaire* (VP-ODMQ) também revelou boas propriedades psicométricas, apesar de, em rigor, não constituir um verdadeiro questionário de avaliação da xerostomia, mas antes uma grelha com itens de registo de alterações objetivas que surgem num quadro de hipossialia. Já a versão portuguesa do *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (VP-GRIXQ) apresentou bons resultados em termos de fiabilidade, reprodutibilidade e validade de construção, tendo demonstrado ser útil na avaliação das queixas específicas dos doentes xerostómicos irradiados da cabeça e pescoço. Finalmente, os resultados desta investigação confirmam que a versão portuguesa do *oral health impact profile* (VP-OHIP14) pode ser utilizada para a avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde oral.

A língua portuguesa é o quinto idioma mais falado em todo o mundo, ultrapassando os 240 milhões de pessoas. Por isso, a adaptação transcultural destes questionários de saúde para o português reveste-se de uma enorme relevância, com larga aplicação em termos clínicos e de investigação. Constitui, assim, um importante contributo para a comunidade médica e científica, facilitando a implementação de estudos sobre a xerostomia, cuja incidência tem aumentado de forma significativa, estimando-se poder afetar cerca de um quinto da população mundial. Estes instrumentos são ferramentas úteis para o registo das queixas dos doentes de uma forma rigorosa, objetiva e reprodutível, fundamental para a avaliação da efetividade das várias opções de tratamento disponíveis ou que venham a ser desenvolvidas futuramente.

**ENSAIO CLÍNICO
DE ESTIMULANTES
GUSTATIVOS SALIVARES**

VI.1. ENSAIO CLÍNICO DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS SALIVARES

Os participantes neste ensaio clínico foram selecionados a partir de uma população de doentes oncológicos acompanhados no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOLFG). Foram identificados na consulta multidisciplinar de decisão terapêutica 472 doentes potencialmente elegíveis para este projeto de investigação. No entanto, 422 foram excluídos devido a recusa de participação no estudo, incumprimento dos critérios de inclusão, ou mau estado de saúde geral, com desfavorável prognóstico da doença oncológica e consequente reduzida expectativa de vida.

Os 50 doentes recrutados apresentavam uma média de idade de 59,92 anos (com um desvio padrão de 10,892), tendo variado entre os 37 e os 87 anos. A esmagadora maioria dos participantes pertencia ao género masculino, tendo sido incluídas apenas 10 mulheres.

Após a realização do recrutamento, os doentes foram aleatorizados e alocados a uma das intervenções: 26 no grupo de teste (A), expostos inicialmente ao ácido málico, e 24 no grupo de controlo (B), expostos primeiramente ao ácido cítrico. No entanto, apenas 27 participantes concluíram as cinco visitas previstas no protocolo experimental do ensaio clínico. Dos 23 indivíduos que não completaram o estudo, 17 desistiram, 5 foram excluídos (dos quais 3 não foram sujeitos a radioterapia e 2 não se apresentavam xerostómicos) e 1 faleceu. A análise e interpretação do viés de atrito será feita adiante na discussão.

Tratando-se de um ensaio clínico com dois braços cruzados, foram administradas as duas intervenções a todos os indivíduos de ambos os grupos. Assim sendo, a análise final totalizou 54 participações, 27 do grupo A e 27 do grupo B.

Na primeira visita foram realizadas as sialometrias basal e estimulada mecanicamente. Na segunda e quarta visitas, para além da aplicação dos questionários de avaliação da xerostomia e qualidade de vida, realizaram-se as sialometrias basal e estimulada gustativamente com um dos agentes estimulantes, de acordo com o resultado da aleatorização. Já na terceira e quinta visitas, apenas foram preenchidos os questionários de saúde oral. Entre a segunda e terceira visitas, decorreu um período sem aplicação de qualquer agente estimulante. A sistematização esquemática do desenho experimental, bem como do processo de recrutamento e participação no ensaio clínico surgem na figura 41.

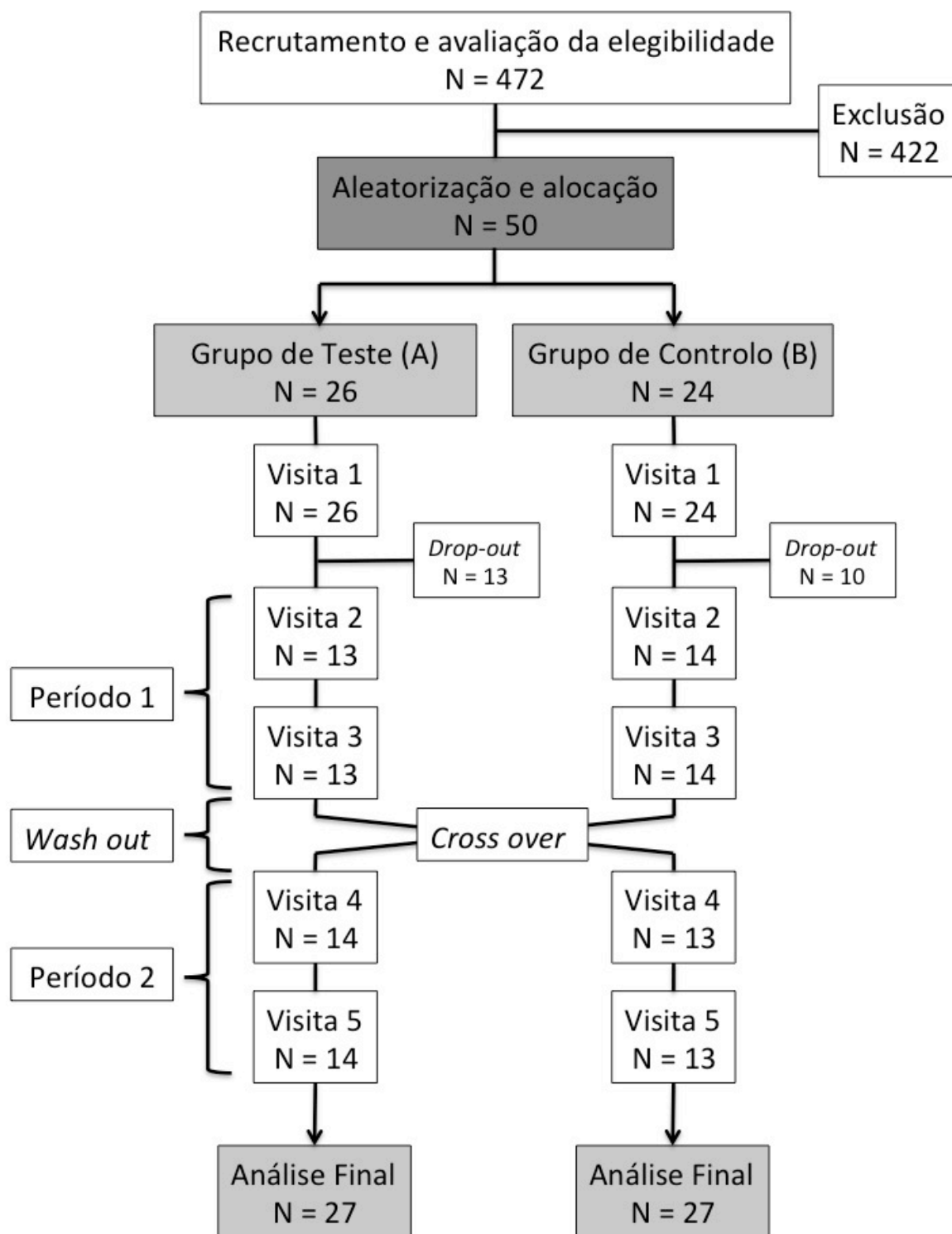


Figura 41 - Fluxograma do desenho experimental com os resultados do recrutamento e participação da amostra no ensaio clínico.

VI.2. RESULTADOS DA INVESTIGAÇÃO

VI.2.1. Caraterização da amostra

Os 27 doentes que completaram o ensaio clínico apresentavam uma média de idade de 57,89 anos (com um desvio padrão de 8,364), tendo variado entre os 40 e os 75 anos. A maioria dos participantes pertencia ao género masculino (70,4%), tendo sido incluídas apenas 8 mulheres (29,6%). As caraterísticas demográficas encontram-se na tabela 48 e nas figuras 42 e 43.

Variável		Frequência (N)	Percentagem (%)
Género	<i>Feminino</i>	8	29.6
	<i>Masculino</i>	19	70.4
Idade	<i>40 anos</i>	1	3.7
	<i>48 anos</i>	1	3.7
	<i>49 anos</i>	2	7.4
	<i>50 anos</i>	1	3.7
	<i>51 anos</i>	1	3.7
	<i>52 anos</i>	2	7.4
	<i>53 anos</i>	1	3.7
	<i>54 anos</i>	3	11.1
	<i>56 anos</i>	2	7.4
	<i>59 anos</i>	2	7.4
	<i>60 anos</i>	1	3.7
	<i>61 anos</i>	1	3.7
	<i>62 anos</i>	2	7.4
	<i>64 anos</i>	2	7.4
	<i>68 anos</i>	1	3.7
	<i>69 anos</i>	1	3.7
	<i>71 anos</i>	2	7.4
	<i>75 anos</i>	1	3.7
	<i>Média (desvio padrão)</i>	57.89 (\pm 8.364)	

Tabela 48 - Caraterísticas demográficas da amostra do ensaio clínico.

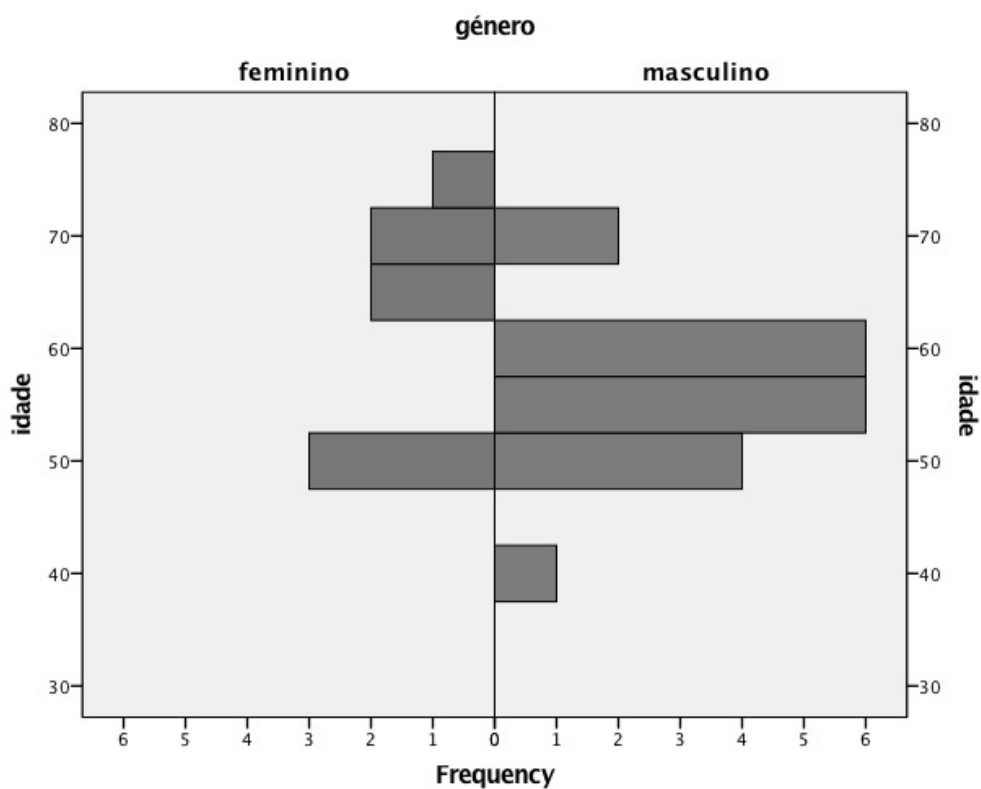


Figura 42 - Pirâmide com as caraterísticas demográficas da amostra do ensaio clínico (frequência de género e idade).

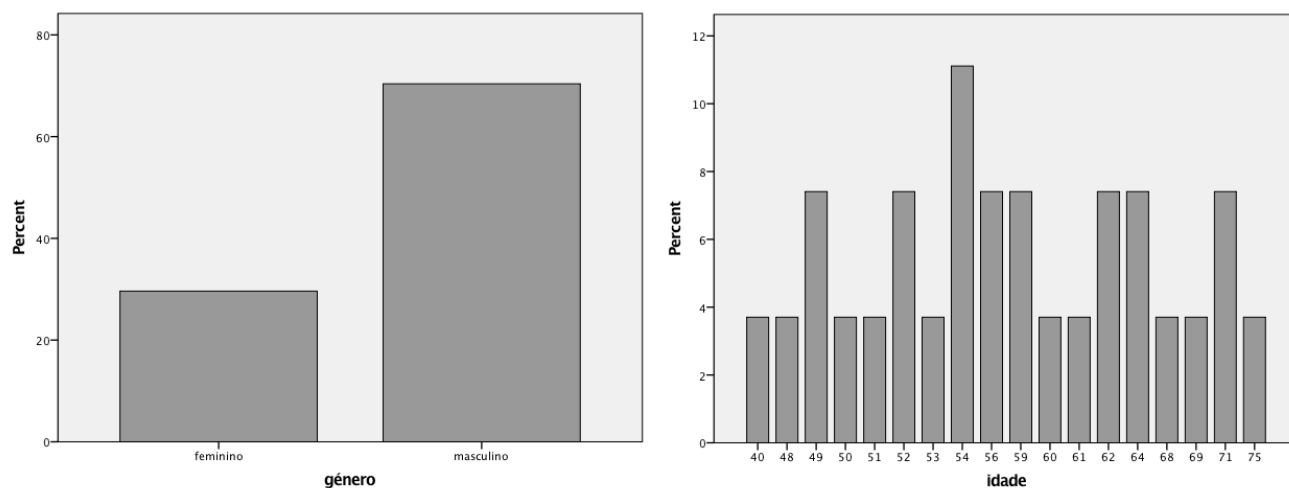


Figura 43 - Gráficos de barras com as caraterísticas demográficas da amostra do ensaio clínico (percentagem de género e idade).

Relativamente às características da doença tumoral, foi registado o tipo histológico da neoplasia e a localização do tumor. Tal como era expectável, o carcinoma pavimentocelular foi o diagnóstico histológico na grande maioria dos casos (22 doentes, 81,5%). Os outros casos correspondiam a carcinoma adenóide cístico (2 doentes, 7,4%), a carcinoma odontogénico de células claras (1 doente, 3,7%), a carcinoma de células acinares (1 doente, 3,7%) e a carcinoma verrucoso (1 doente, 3,7%). As localizações preferenciais do tumor foram a língua móvel e a gengiva (5 casos de cada, 18,5%), seguidas da base da língua (3 casos, 11,1%). Registaram-se 2 casos de tumores localizados no lábio, mucosa jugal, trígono retromolar e metástase cervical de primário oculto (7,4% cada). Houve ainda o registo de um caso de tumor no pavimento bucal, na pele da região retroauricular, nos ossos maxilares e nas glândulas salivares acessórias do lábio, mucosa jugal e palato mole (3,7% cada). Estes dados estão detalhadamente apresentados na tabela 49.

Variável		Frequência (N)	Percentagem (%)
Histologia do tumor	<i>Carcinoma pavimentocelular</i>	22	81.5
	<i>Carcinoma adenóide cístico</i>	2	7.4
	<i>Carcinoma odontogénico de células claras</i>	1	3.7
	<i>Carcinoma de células acinares</i>	1	3.7
	<i>Carcinoma verrucoso</i>	1	3.7
Localização do tumor	<i>Cavidade oral - língua</i>	5	18.5
	<i>Cavidade oral - gengiva/mucosa alveolar</i>	5	18.5
	<i>Orofaringe - base da língua</i>	3	11.1
	<i>Cavidade oral - lábio</i>	2	7.4
	<i>Cavidade oral - mucosa jugal</i>	2	7.4
	<i>Cavidade oral - trígono retromolar</i>	2	7.4
	<i>Metástase cervical de primário oculto</i>	2	7.4
	<i>Cavidade oral - pavimento bucal</i>	1	3.7
	<i>Glândulas salivares minor - lábio</i>	1	3.7
	<i>Glândulas salivares minor - mucosa jugal</i>	1	3.7
	<i>Glândulas salivares minor - palato mole</i>	1	3.7
	<i>Pele da região retroauricular</i>	1	3.7
	<i>Ossos mandibular</i>	1	3.7

Tabela 49 - Características da doença tumoral da amostra do ensaio clínico.

Em relação ao tratamento oncológico, registou-se a modalidade terapêutica, a técnica de radioterapia e, ainda, o tempo decorrido desde a conclusão da terapia com radiação. Tal como previsto nos critérios de inclusão deste ensaio clínico, todos os 27 doentes foram tratados com radioterapia da cabeça e pescoço. Destes, 18 realizaram também cirurgia (66,7%), 4 realizaram também quimioterapia (14,8%), 4 foram tratados com as três modalidades terapêuticas (14,8%) e apenas 1 caso fez radioterapia exclusiva (3,7%). Em 26 doentes (96,3%) foi administrada radioterapia conformacional ou 3D, tendo sido escolhida a técnica de radioterapia de intensidade modulada apenas num doente (3,7%). O tempo médio decorrido desde a última sessão de radioterapia foi de 6,59 meses (com um desvio padrão de 9,406), tendo variado entre 1 e 48 meses. Estes dados estão apresentados de forma detalhada na tabela 50.

Variável		Frequência (N)	Percentagem (%)
Modalidade terapêutica	<i>Cirurgia + Radioterapia</i>	18	66.7
	<i>Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia</i>	4	14.8
	<i>Radioterapia + Quimioterapia</i>	4	14.8
	<i>Radioterapia</i>	1	3.7
Técnica de radioterapia	<i>Conformacional 3D</i>	26	96.3
	<i>Radioterapia de intensidade modulada</i>	1	3.7
Tempo decorrido desde a conclusão da radioterapia	<i>1 mês</i>	3	11.1
	<i>2 meses</i>	4	14.8
	<i>3 meses</i>	5	18.5
	<i>4 meses</i>	6	22.2
	<i>5 meses</i>	3	11.1
	<i>6 meses</i>	1	3.7
	<i>12 meses</i>	1	3.7
	<i>13 meses</i>	1	3.7
	<i>15 meses</i>	1	3.7
	<i>19 meses</i>	1	3.7
	<i>48 meses</i>	1	3.7
	<i>Média (desvio padrão)</i>	6.59 (± 9.406)	

Tabela 50 - Características do tratamento oncológico da amostra do ensaio clínico.

No que diz respeito ao índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO), a média encontrada foi de 20,37 (com um desvio padrão de 8,481). Registraram-se também os efeitos secundários da radioterapia. A xerostomia foi o evento mais frequente, tendo sido encontrada em todos os 27 doentes (100%), seguindo-se a mucosite, identificada em 23 casos (85,2%). Esta informação encontra-se descrita na tabela 51.

Variável		Frequência (N)	Percentagem (%)
Índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO)	<i>2 dentes</i>	1	3.7
	<i>6 dentes</i>	1	3.7
	<i>9 dentes</i>	1	3.7
	<i>10 dentes</i>	2	7.4
	<i>11 dentes</i>	1	3.7
	<i>12 dentes</i>	1	3.7
	<i>14 dentes</i>	1	3.7
	<i>15 dentes</i>	1	3.7
	<i>18 dentes</i>	2	7.4
	<i>20 dentes</i>	1	3.7
	<i>21 dentes</i>	2	7.4
	<i>27 dentes</i>	1	3.7
	<i>28 dentes</i>	12	44.4
	<i>Média (desvio padrão)</i>	20.37 (\pm 8.481)	
Efeitos secundários da radioterapia	<i>Xerostomia</i>	27	100
	<i>Mucosite</i>	23	85.2
	<i>Cáries dentárias</i>	14	51.9
	<i>Disgeusia</i>	6	22.2
	<i>Disfagia</i>	3	11.1
	<i>Gengivite ou alterações periodontais</i>	3	11.1
	<i>Queilite angular</i>	2	7.4
	<i>Halitose</i>	2	7.4
	<i>Trismus</i>	2	7.4
	<i>Náuseas e vômitos</i>	2	7.4
	<i>Dor ou ardor bucal</i>	1	3.7
	<i>Candidíase oral</i>	1	3.7

Tabela 51 - Dados do índice CPO e da presença de efeitos secundários da radioterapia.

Foram ainda registadas outras informações de natureza pessoal ou social, designadamente a situação profissional, o estado civil, a qualificação académica e o contexto de residência. Todas estas informações encontram-se delhadas na tabela 52.

Variável		Frequência (N)	Percentagem (%)
Situação profissional	<i>Empregado</i>	10	37.0
	<i>Desempregado</i>	3	11.1
	<i>Reformado</i>	14	51.9
Estado civil	<i>Solteiro</i>	3	11.1
	<i>Casado</i>	17	63.0
	<i>Divorciado</i>	7	25.9
	<i>Viúvo</i>	0	0
Qualificação académica	<i>Ensino primário ou básico</i>	15	55.6
	<i>Ensino secundário</i>	9	33.3
	<i>Ensino universitário</i>	3	11.1
Detentor de residência própria	<i>Sim</i>	16	59.3
	<i>Não</i>	11	40.7

Tabela 52 - Dados de índole pessoal ou socioprofissional.

Por fim, foi também avaliada a necessidade de tratamento periodontal e a presença de próteses removíveis na amostra, cujos resultados se encontram na tabela 53.

Variável		Frequência (N)	Percentagem (%)
Portador de prótese removível	<i>Sim</i>	11	40.7
	<i>Não</i>	16	59.3
Necessidade de tratamento periodontal	<i>Sim</i>	24	88.9
	<i>Não</i>	3	11.1

Tabela 53 - Dados relativos à condição oral dos doentes.

Um modelo univariado linear geral foi realizado para determinar o contributo destas possíveis variáveis explanatórias para os diversos desfechos, que será apresentado adiante.

VI.2.2. Secreção salivar

Ao longo das várias visitas previstas no ensaio clínico foram realizadas as sialometrias para determinação dos fluxos salivares basal e estimulados, de acordo com o fluxograma do desenho experimental que se encontra em anexo (*vide* anexo VII).

VI.2.2.1. Fluxo salivar basal

O fluxo salivar basal ou não estimulado foi determinado a partir de colheitas de saliva durante um período de 15 minutos, nas visitas 1, 2 e 4, cujos valores se encontram listados na tabela 54. Foram registados valores médios de 0,131 ($\pm 0,133$), 0,149 ($\pm 0,155$) e 0,155 ($\pm 1,141$) ml.min⁻¹, nas visitas 1, 2 e 4, respetivamente. Os fluxos salivares em repouso variaram entre 0 e 0,602, 0,681 e 0,535 ml.min⁻¹ nas várias visitas. A média das três visitas foi de 0,145 ($\pm 0,130$) ml.min⁻¹, tendo o valor mínimo sido de 0 e o máximo de 0,506.

VI.2.2.2. Fluxo salivar estimulado mecanicamente

O fluxo salivar estimulado mecanicamente foi determinado a partir de colheitas de saliva durante um período total de tempo de 20 minutos, na visita 1. Foram realizados registos parcelares aos 4, 8, 10, 15 e 20 minutos, cujos valores se encontram listados na tabela 55. Foram registados valores médios de 0,388 ($\pm 0,461$) ml.min⁻¹, tendo o valor mínimo sido de 0 e o máximo de 1,499 ml.min⁻¹.

A secreção estimulada através da mastigação do cubo de parafina variou ao longo dos diferentes instantes temporais definidos. O valor mais baixo foi de 0,356 ($\pm 0,425$) ml.min⁻¹, registado ao minuto 10. Já o valor mais alto foi de 0,418 ($\pm 0,529$) ml.min⁻¹, obtido ao minuto 20. Os principais resultados da análise descritiva estão na tabela 56. Já os gráficos com a variação ao longo do tempo do fluxo estimulado mecanicamente surgem nas figuras 44, 45 e 46.

FLUXO SALIVAR BASAL OU NÃO ESTIMULADO				
Participante	Visita 1	Visita 2	Visita 4	Média das 3 visitas
<i>1 (B)</i>	0.193	0.223	0.231	0.216
<i>2 (B)</i>	0.010	0.000	0.000	0.003
<i>3 (A)</i>	0.090	0.150	0.221	0.154
<i>4 (A)</i>	0.191	0.167	0.332	0.230
<i>5 (B)</i>	0.026	0.000	0.000	0.009
<i>6 (B)</i>	0.019	0.008	0.000	0.009
<i>7 (A)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>8 (B)</i>	0.026	0.162	0.289	0.159
<i>9 (B)</i>	0.306	0.267	0.245	0.273
<i>10 (A)</i>	0.602	0.380	0.535	0.506
<i>11 (A)</i>	0.272	0.128	0.196	0.198
<i>12 (A)</i>	0.104	0.105	0.071	0.093
<i>13 (B)</i>	0.106	0.117	0.066	0.096
<i>14 (A)</i>	0.208	0.196	0.044	0.150
<i>15 (B)</i>	0.000	0.033	0.040	0.024
<i>16 (A)</i>	0.181	0.288	0.320	0.263
<i>17 (B)</i>	0.056	0.035	0.073	0.055
<i>18 (B)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>19 (B)</i>	0.041	0.065	0.063	0.056
<i>20 (A)</i>	0.324	0.422	0.374	0.373
<i>21 (A)</i>	0.133	0.071	0.112	0.105
<i>22 (A)</i>	0.054	0.038	0.055	0.049
<i>23 (B)</i>	0.145	0.124	0.206	0.159
<i>24 (B)</i>	0.024	0.043	0.036	0.034
<i>25 (B)</i>	0.165	0.169	0.200	0.178
<i>26 (A)</i>	0.120	0.147	0.186	0.151
<i>27 (A)</i>	0.144	0.681	0.297	0.374
<i>Média (desvio padrão)</i>	0.131 (±0,133)	0.149 (±0.155)	0.155 (±1.141)	0.145 (±0.130)
<i>Mínimo / Máximo</i>	0.000 / 0.602	0.000 / 0.681	0.000 / 0.535	0.000 / 0.506

Tabela 54 - Valores dos fluxos salivares não estimulados, determinados nas visitas 1, 2 e 4, expressos em ml.min⁻¹.

FLUXO SALIVAR ESTIMULADO MECANICAMENTE						
Participante	Visita 1					
	4'	8'	10'	15'	20'	Média
<i>1 (B)</i>	0.621	0.523	0.454	0.901	0.978	0.744
<i>2 (B)</i>	0.001	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000
<i>3 (A)</i>	1.073	0.797	0.970	0.904	0.849	0.909
<i>4 (A)</i>	0.795	0.632	0.434	0.539	0.798	0.662
<i>5 (B)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>6 (B)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>7 (A)</i>	0.000	0.002	0.000	0.002	0.000	0.001
<i>8 (B)</i>	0.001	0.054	0.074	0.044	0.083	0.050
<i>9 (B)</i>	0.663	0.646	0.495	0.567	0.616	0.607
<i>10 (A)</i>	1.827	1.108	1.372	1.322	1.149	1.342
<i>11 (A)</i>	1.212	1.407	1.240	1.560	1.846	1.499
<i>12 (A)</i>	0.082	0.162	0.141	0.105	0.200	0.139
<i>13 (B)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>14 (A)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>15 (B)</i>	0.114	0.045	0.044	0.029	0.043	0.054
<i>16 (A)</i>	1.281	1.142	0.814	1.031	1.552	1.212
<i>17 (B)</i>	0.139	0.152	0.188	0.148	0.121	0.146
<i>18 (B)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>19 (B)</i>	0.554	0.319	0.190	0.169	0.000	0.236
<i>20 (A)</i>	0.520	1.026	0.969	1.003	0.968	0.899
<i>21 (A)</i>	0.522	0.740	0.880	0.582	0.632	0.644
<i>22 (A)</i>	0.091	0.107	0.084	0.105	0.102	0.100
<i>23 (B)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>24 (B)</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>25 (B)</i>	0.168	0.293	0.215	0.299	0.338	0.273
<i>26 (A)</i>	0.673	0.362	0.353	0.380	0.243	0.398
<i>27 (A)</i>	0.460	0.212	0.681	0.587	0.762	0.558
<i>Média (desvio padrão)</i>	0.400 (± 0.493)	0.360 (± 0.428)	0.356 (± 0.425)	0.381 (± 0.463)	0.418 (± 0.529)	0.388 (± 0.461)
<i>Mínimo / Máximo</i>	0.000 / 1.827	0.000 / 1.407	0.000 / 1.372	0.000 / 1.560	0.000 / 1.846	0.000 / 1.499

Tabela 55 - Valores dos fluxos salivares estimulados mecanicamente, determinados na visita 1, expressos em ml.min⁻¹.

FLUXO SALIVAR ESTIMULADO MECANICAMENTE (Visita 1)			
Tempo	Análise		Resultado
4 minutos	Média		0.400
	IC 95%	Limite Inferior	0.205
		Limite Superior	0.595
	Desvio Padrão		0.493
	Mínimo / Máximo		0.000 / 1.827
8 minutos	Média		0.360
	IC 95%	Limite Inferior	0.191
		Limite Superior	0.530
	Desvio Padrão		0.428
	Mínimo / Máximo		0.000 / 1.407
10 minutos	Média		0.356
	IC 95%	Limite Inferior	0.187
		Limite Superior	0.524
	Desvio Padrão		0.425
	Mínimo / Máximo		0.000 / 1.372
15 minutos	Média		0.381
	IC 95%	Limite Inferior	0.197
		Limite Superior	0.564
	Desvio Padrão		0.463
	Mínimo / Máximo		0.000 / 1.560
20 minutos	Média		0.418
	IC 95%	Limite Inferior	0.208
		Limite Superior	0.627
	Desvio Padrão		0.529
	Mínimo / Máximo		0.000 / 1.846

Tabela 56 - Análise estatística descritiva dos fluxos salivares estimulados mecanicamente, determinados na visita 1, nos diferentes tempos, expressos em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

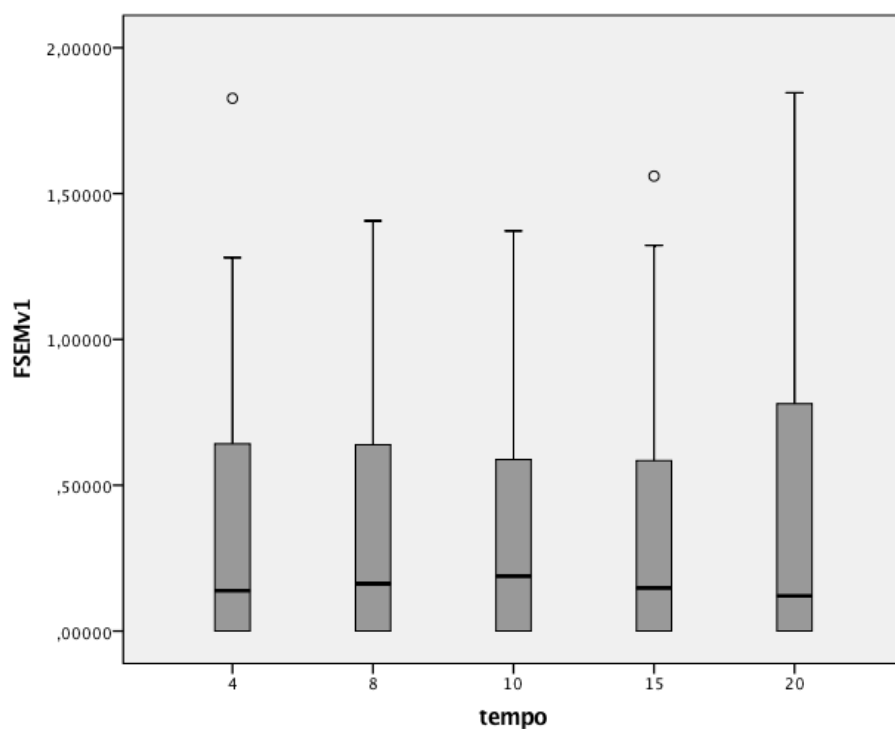


Figura 44 - Gráfico do tipo *boxplot* com a variação ao longo do tempo dos fluxos salivares estimulados mecanicamente, expressos em ml.min^{-1} .

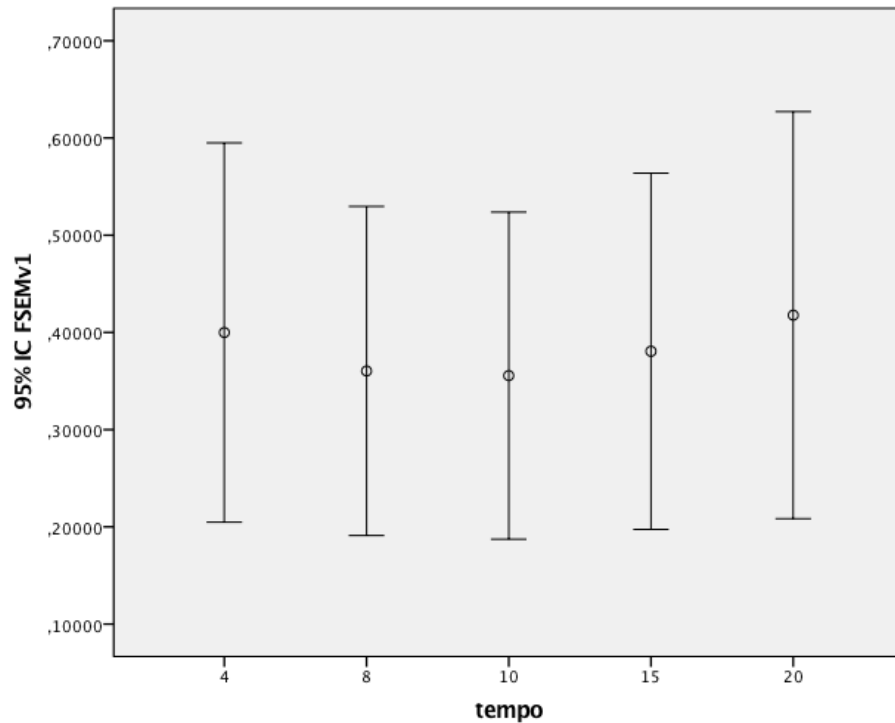


Figura 45 - Gráfico com a variação ao longo do tempo da média do fluxo salivar estimulado mecanicamente, expressa em ml.min^{-1} , com os intervalos de confiança (95%).

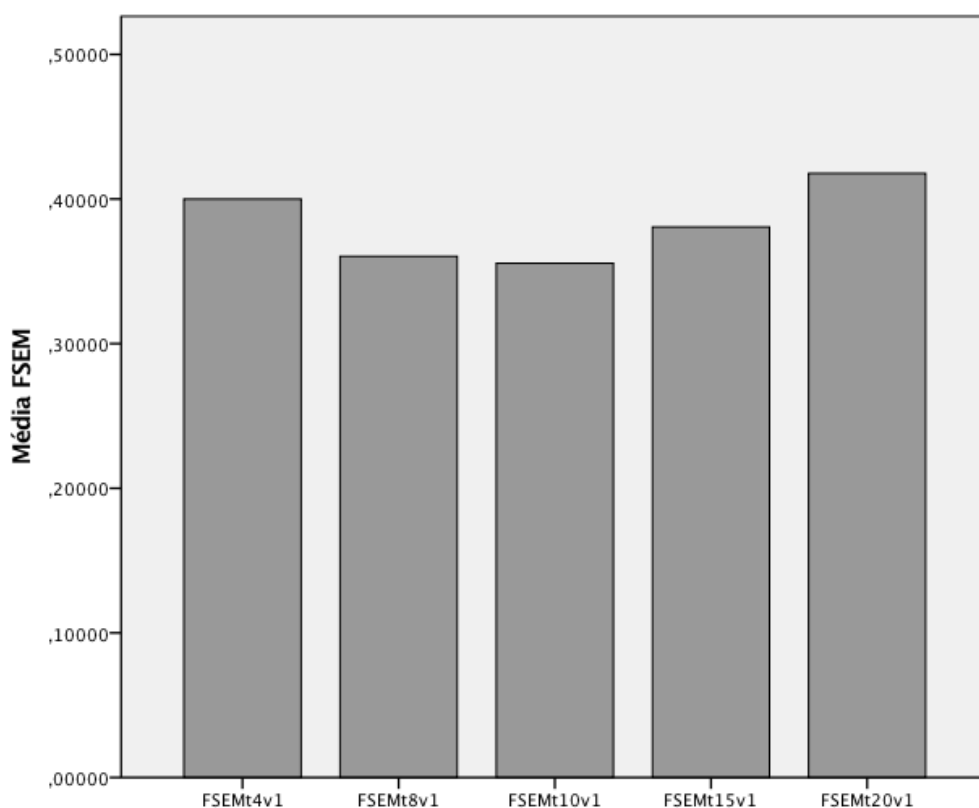


Figura 46 - Gráfico de barras com a variação ao longo do tempo da média do fluxo salivar estimulado mecanicamente, determinada na visita 1, expressa em ml.min^{-1} .

VI.2.2.3. Fluxo salivar estimulado gustativamente

O fluxo salivar estimulado quimicamente foi determinado a partir de colheitas de saliva durante um período total de tempo de 20 minutos, na visita 2 ou 4, de acordo com a sequência de aleatorização gerada. Os doentes alocados ao grupo de teste (A) foram expostos à intervenção com o comprimido contendo ácido málico na visita 2 e com o colutório à base de ácido cítrico na visita 4. Já os doentes alocados ao grupo de controlo (B) receberam primeiro o colutório com ácido cítrico na visita 2 e só depois o comprimido com ácido málico na visita 4. Foram realizados registos parcelares aos 4, 8, 10, 15 e 20 minutos, cujos valores se encontram listados nas tabelas 57 e 58, respetivamente para o ácido málico e cítrico.

FLUXO SALIVAR ESTIMULADO GUSTATIVAMENTE						
Participante	Ácido Málico (Visita 2 ou 4)					
	4'	8'	10'	15'	20'	Média
1 (B) - V4	0.507	0.425	0.555	0.306	0.213	0.372
2 (B) - V4	0.042	0.146	0.174	0.087	0.082	0.097
3 (A) - V2	0.765	1.256	1.481	0.523	0.394	0.781
4 (A) - V2	0.734	0.921	0.342	0.203	0.174	0.459
5 (B) - V4	0.000	0.130	0.237	0.109	0.043	0.088
6 (B) - V4	0.055	0.117	0.150	0.036	0.037	0.067
7 (A) - V2	0.001	0.048	0.130	0.038	0.033	0.040
8 (B) - V4	0.052	0.235	0.183	0.333	0.356	0.248
9 (B) - V4	1.398	0.359	0.258	0.229	0.370	0.527
10 (A) - V2	0.608	0.545	0.410	0.434	0.449	0.492
11 (A) - V2	0.804	0.429	0.198	0.115	0.144	0.331
12 (A) - V2	0.451	0.922	0.422	0.203	0.033	0.376
13 (B) - V4	0.385	0.399	0.147	0.121	0.102	0.227
14 (A) - V2	0.255	0.543	0.659	0.454	0.323	0.420
15 (B) - V4	0.057	0.046	0.042	0.137	0.241	0.119
16 (A) - V2	0.201	0.977	1.552	0.773	0.407	0.686
17 (B) - V4	0.221	0.289	0.257	0.035	0.143	0.172
18 (B) - V4	0.000	0.130	0.193	0.182	0.112	0.119
19 (B) - V4	0.465	0.395	0.338	0.125	0.129	0.269
20 (A) - V2	1.713	1.685	1.317	0.847	0.437	1.132
21 (A) - V2	0.223	0.320	0.211	0.362	0.394	0.319
22 (A) - V2	0.236	0.190	0.161	0.065	0.033	0.126
23 (B) - V4	0.574	0.240	0.090	0.108	0.039	0.209
24 (B) - V4	0.010	0.086	0.089	0.012	0.008	0.033
25 (B) - V4	0.322	0.278	0.284	0.244	0.269	0.277
26 (A) - V2	0.732	0.791	0.673	0.542	0.246	0.569
27 (A) - V2	1.042	1.255	1.281	0.488	0.586	0.856
Média <i>(desvio padrão)</i>	0.439 (±0.437)	0.487 (±0.427)	0.438 (±0.444)	0.263 (±0.224)	0.215 (±0.164)	0.349 (±0.273)
Mínimo / Máximo	0.000 / 1.713	0.046 / 1.685	0.417 / 1.552	0.123 / 0.847	0.008 / 0.586	0.033 / 1.132

Tabela 57 - Valores dos fluxos salivares estimulados gustativamente com o comprimido contendo ácido málico, determinados na visita 2 ou 4, expressos em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

FLUXO SALIVAR ESTIMULADO GUSTATIVAMENTE						
Participante	Ácido Cítrico (Visita 2 ou 4)					
	4'	8'	10'	15'	20'	Média
1 (B) - V4	0.570	0.399	0.928	0.353	0.489	0.497
2 (B) - V4	0.000	0.974	0.105	0.035	0.023	0.044
3 (A) - V2	0.981	0.191	0.230	0.205	0.343	0.394
4 (A) - V2	0.539	0.296	0.289	0.378	0.345	0.376
5 (B) - V4	0.088	0.000	0.000	0.000	0.000	0.018
6 (B) - V4	0.054	0.005	0.002	0.000	0.000	0.012
7 (A) - V2	0.023	0.006	0.000	0.001	0.000	0.006
8 (B) - V4	0.231	0.072	0.161	0.158	0.050	0.129
9 (B) - V4	0.744	0.339	0.240	0.268	0.344	0.394
10 (A) - V2	0.476	0.505	0.748	0.516	0.450	0.513
11 (A) - V2	0.495	0.203	0.299	0.170	0.180	0.257
12 (A) - V2	0.605	0.106	0.037	0.045	0.014	0.167
13 (B) - V4	0.170	0.042	0.125	0.084	0.094	0.099
14 (A) - V2	0.285	0.193	0.154	0.094	0.087	0.156
15 (B) - V4	0.131	0.057	0.000	0.028	0.011	0.047
16 (A) - V2	0.841	0.420	0.295	0.218	0.350	0.424
17 (B) - V4	0.230	0.000	0.051	0.000	0.000	0.051
18 (B) - V4	0.140	0.000	0.000	0.000	0.000	0.028
19 (B) - V4	0.223	0.111	0.169	0.123	0.118	0.144
20 (A) - V2	1.014	0.458	0.509	0.338	0.335	0.514
21 (A) - V2	0.881	0.230	0.000	0.154	0.038	0.270
22 (A) - V2	0.169	0.076	0.057	0.048	0.048	0.078
23 (B) - V4	0.368	0.094	0.202	0.130	0.051	0.158
24 (B) - V4	0.076	0.070	0.060	0.049	0.003	0.048
25 (B) - V4	0.275	0.204	0.206	0.202	0.206	0.218
26 (A) - V2	0.807	0.292	0.296	0.241	0.290	0.382
27 (A) - V2	0.853	0.389	0.432	0.457	0.413	0.509
Média (desvio padrão)	0.417 (±0.323)	0.212 (±0.218)	0.207 (±0.229)	0.159 (±0.148)	0.159 (±0.167)	0.220 (±0.179)
Mínimo / Máximo	0.000 / 1.014	0.000 / 0.974	0.000 / 0.928	0.000 / 0.516	0.000 / 0.489	0.006 / 0.514

Tabela 58 - Valores dos fluxos salivares estimulados gustativamente com o colutório contendo ácido cítrico, determinados na visita 2 ou 4, expressos em ml.min⁻¹.

Em relação à estimulação com o ácido málico, foram registados valores médios de $0,349 (\pm 0,273) \text{ ml.min}^{-1}$, tendo o valor mínimo sido de 0,033 e o máximo de $1,132 \text{ ml.min}^{-1}$. Em média, o valor mais baixo foi de $0,215 (\pm 0,164) \text{ ml.min}^{-1}$, registado ao minuto 20. Já o valor mais alto foi de $0,487 (\pm 0,427) \text{ ml.min}^{-1}$, obtido no minuto 8.

Relativamente à estimulação com o ácido cítrico, foram registados valores médios de $0,220 (\pm 0,179) \text{ ml.min}^{-1}$, tendo o valor mínimo sido de 0,006 e o máximo de $0,514 \text{ ml.min}^{-1}$. Em média, o valor mais baixo foi de $0,159 (\pm 0,148/0,167) \text{ ml.min}^{-1}$, registado aos minutos 15 e 20. Já o valor mais alto foi de $0,417 (\pm 0,323) \text{ ml.min}^{-1}$, obtido no minuto 4. Os principais resultados da análise descritiva estão na tabela 59. Os gráficos com a variação ao longo do tempo dos fluxos salivares estimulados gustativamente para ambos os ácidos (média e intervalos de confiança de 95%), surgem nas figuras 47, 48 e 49.

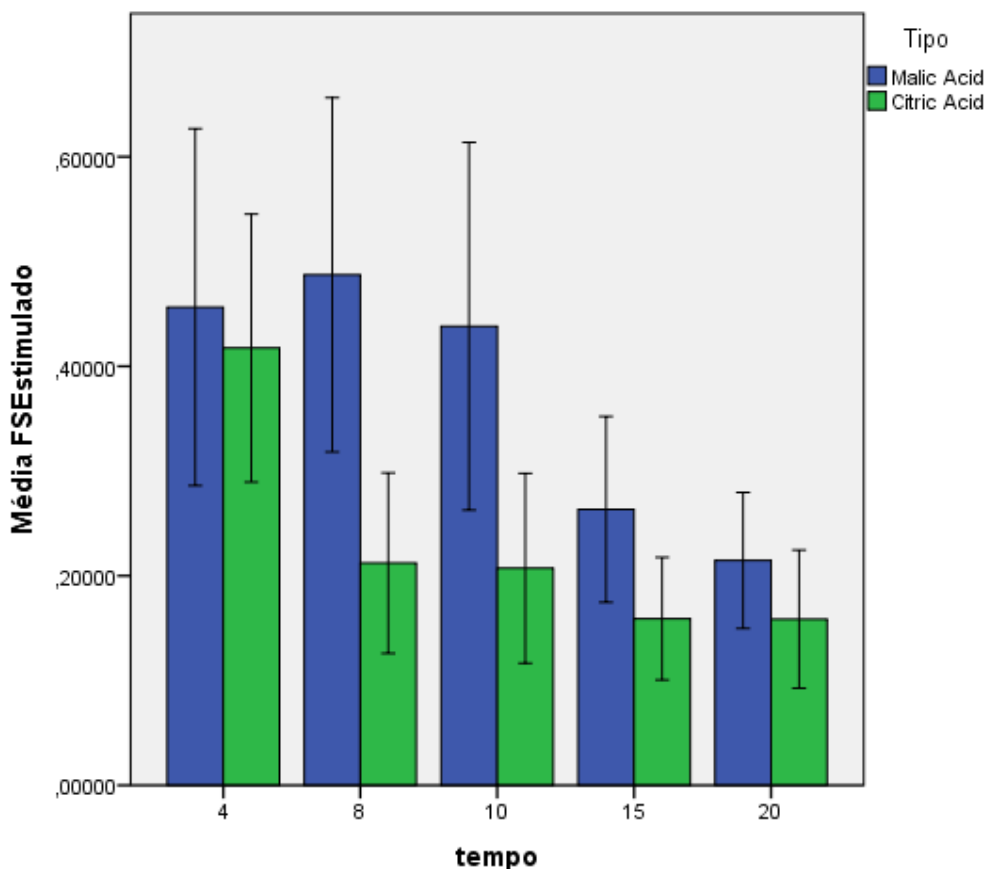


Figura 47 - Gráfico com a variação ao longo do tempo da média dos fluxos salivares estimulados gustativamente para ambos os ácidos, determinados nas visitas 2 ou 4, expressos em ml.min^{-1} , com os respetivos intervalos de confiança (95%).

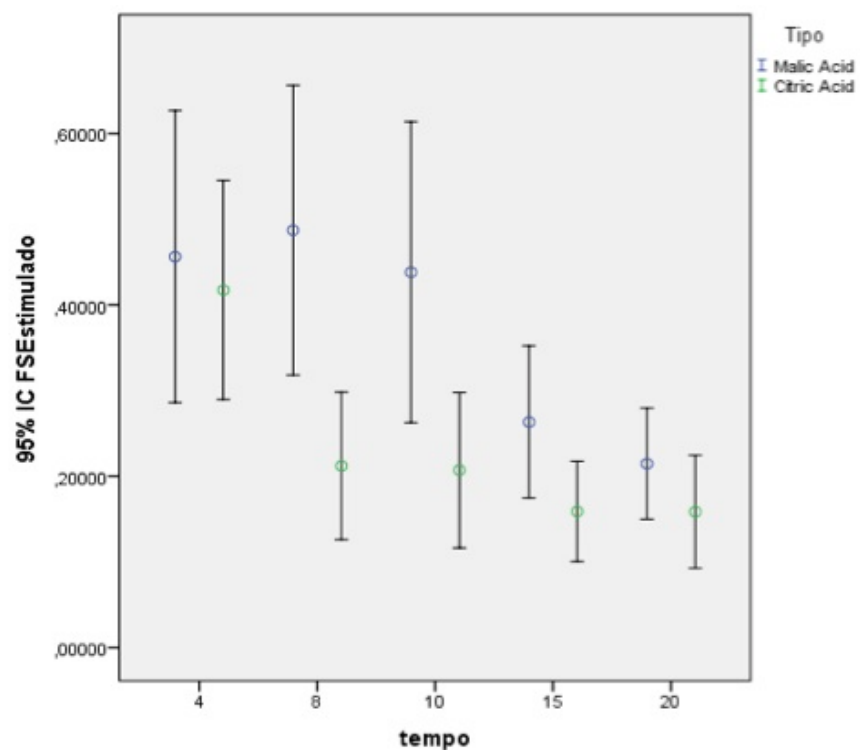


Figura 48 - Gráfico com a variação ao longo do tempo dos fluxos salivares estimulados gustativamente, expressos em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$, com os respectivos intervalos de confiança (95%).

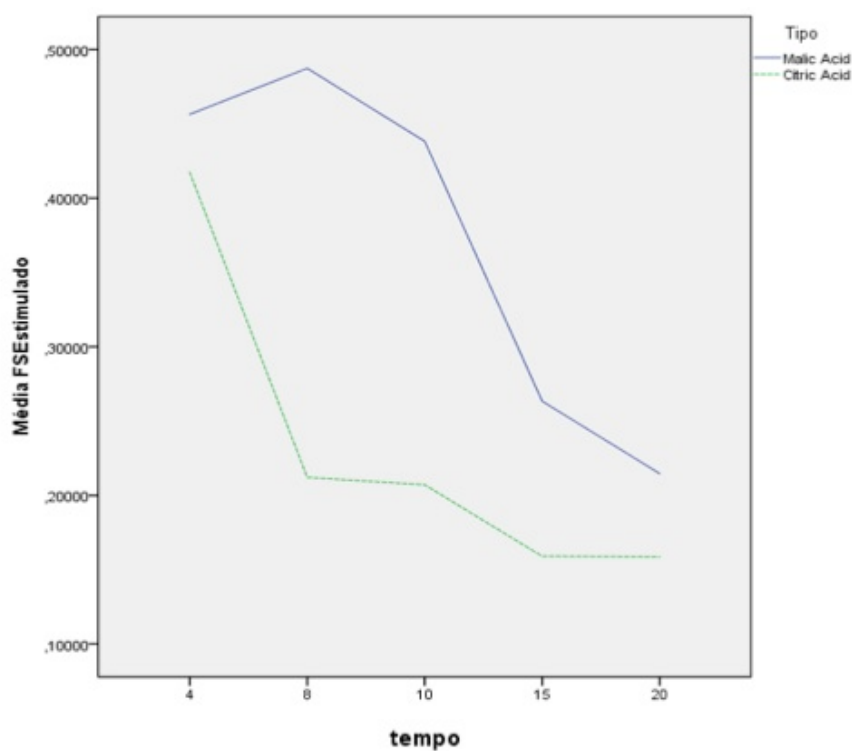


Figura 49 - Gráfico com a variação ao longo do tempo dos fluxos salivares estimulados gustativamente, expressos em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE (Visita 2 ou 4)				
Tempo	Análise		Ácido Málico	Ácido Cítrico
4 minutos	Média		0.456	0.417
	IC 95%	Limite Inferior	0.286	0.290
		Limite Superior	0.627	0.545
	Desvio Padrão		0.431	0.323
	Mínimo / Máximo		0.000 / 1.713	0.000 / 1.014
8 minutos	Média		0.487	0.212
	IC 95%	Limite Inferior	0.318	0.126
		Limite Superior	0.656	0.298
	Desvio Padrão		0.427	0.218
	Mínimo / Máximo		0.046 / 1.685	0.000 / 0.974
10 minutos	Média		0.438	0.207
	IC 95%	Limite Inferior	0.263	0.117
		Limite Superior	0.614	0.298
	Desvio Padrão		0.444	0.229
	Mínimo / Máximo		0.042 / 1.1552	0.000 / 0.928
15 minutos	Média		0.263	0.159
	IC 95%	Limite Inferior	0.175	0.101
		Limite Superior	0.352	0.218
	Desvio Padrão		0.224	0.148
	Mínimo / Máximo		0.012 / 0.847	0.000 / 0.516
20 minutos	Média		0.215	0.159
	IC 95%	Limite Inferior	0.150	0.093
		Limite Superior	0.279	0.224
	Desvio Padrão		0.164	0.167
	Mínimo / Máximo		0.008 / 0.586	0.000 / 0.489

Tabela 59 - Análise estatística descritiva dos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, expressos em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

Para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas, para cada instante temporal, entre os fluxos gustativos obtidos através da estimulação com os dois ácidos, foi aplicado o teste T Student ou, em alternativa, o teste não paramétrico Mann-Whitney. Registaram-se diferenças estatisticamente significativas para os minutos 8, 10 e 15. Nestes tempos, a média do fluxo estimulado gustativamente com o ácido málico foi significativamente superior à verificada com o ácido cítrico. Todos os resultados estão detalhados na tabela 60.

COMPARAÇÃO DOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE	
Tempo	Significância
4 minutos	$p\text{-value} = 0.910 (>0.05)$
8 minutos	$p\text{-value} = 0.004 (<0.05)^*$
10 minutos	$p\text{-value} = 0.016 (<0.05)^*$
15 minutos	$p\text{-value} = 0.050 (=0.05)^*$
20 minutos	$p\text{-value} = 0.109 (>0.05)$

Tabela 60 - Análise estatística comparativa do fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos.

(*existem diferenças significativas para os minutos 8, 10 e 15, $p\text{-value} < 0.05$)

MINUTO DE DISSOLUÇÃO DO COMPRIMIDO COM ÁCIDO MÁLICO

O ácido málico foi administrado sob a forma de comprimido (sistema Xeros, Dentaïd[®] S.L.). Para todos os participantes foi registado o instante de dissolução do mesmo. O tempo médio foi de 10,91 ($\pm 4,64$) minutos e o valor mínimo registado foi de 4 minutos. Em três casos, o comprimido não se dissolveu ao fim de 20 minutos, tempo durante o qual decorreu a sialometria estimulada gustativamente.

VI.2.2.4. Comparação dos diferentes fluxos salivares

Os principais resultados da análise dos fluxos salivares obtidos pelos diferentes métodos surgem na tabela 61. Já os gráficos comparativos estão nas figuras 50 e 51.

ANÁLISE DESCRITIVA		FLUXO SALIVAR NÃO ESTIMULADO (Visita 1)	FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS		
			MECANICAMENTE (Visita 1)	GUSTATIVAMENTE (Visita 2 ou 4)	
				Ácido Málico	Ácido Cítrico
Média		0.131	0.388	0.349	0.220
IC 95%	Limite Inferior	0.184	0.206	0.457	0.149
	Limite Superior	0.784	0.570	0.240	0.291
Mediana		0.106	0.146	0.277	0.158
Desvio Padrão		0.133	0.461	0.273	0.179
Mínimo		0.000	0.000	0.033	0.006
Máximo		0.602	1.499	1.132	0.514
Amplitude		0.602	1.499	1.099	0.508
Amplitude Interquadril		0.165	0.662	0.373	0.345

Tabela 61 - Análise estatística descritiva dos diferentes fluxos salivares, expressos em ml.min^{-1} .

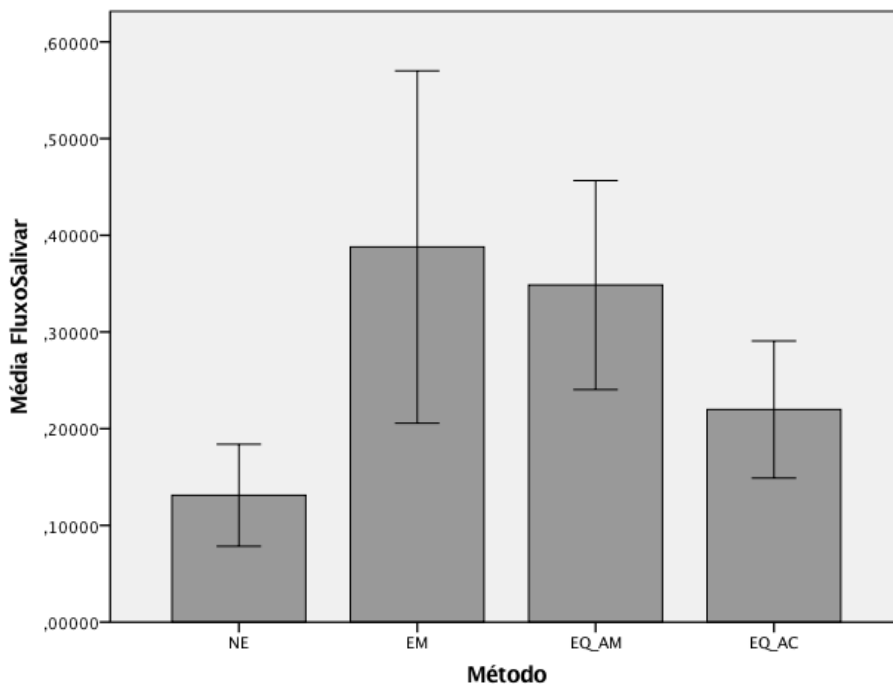


Figura 50 - Gráfico de barras com a média dos diferentes fluxos salivares, expressa em ml.min^{-1} , com os respectivos intervalos de confiança (95%).

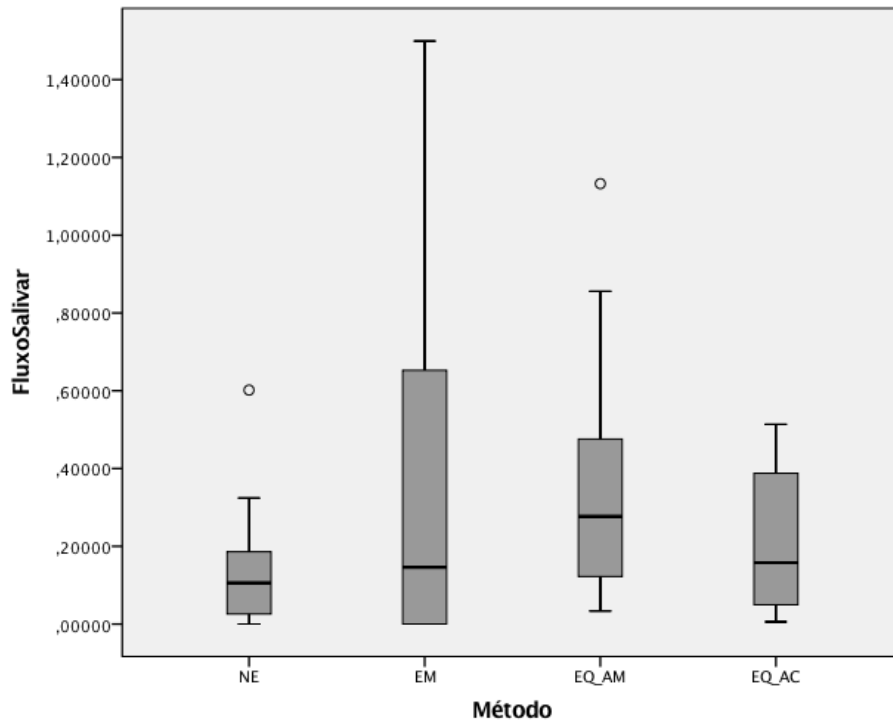


Figura 51 - Gráfico do tipo *boxplot* com os valores dos diferentes fluxos salivares, expressos em ml.min^{-1} .

Para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios obtidos para cada um dos quatro fluxos salivares, recorreu-se ao teste de hipótese de Kruskal-Wallis para amostras independentes, já que os pressupostos do ANOVA não foram verificados. Este teste resultou num $p\text{-value} = 0.0021 < 0.05$, o que leva a rejeitar a hipótese nula. Ou seja, existem diferenças significativas entre os fluxos salivares.

Analisando as comparações par a par, verifica-se que as diferenças significativas estão entre o fluxo salivar basal e o fluxo salivar estimulado gustativamente com o ácido málico, sendo que, em média, o segundo é significativamente superior ao primeiro ($p\text{-value} = 0.011 < 0.05$). Todos os resultados desta análise estatística estão sumariados na tabela 62. Cada linha testa a hipótese nula de que as distribuições entre as amostras de cada par são as mesmas. São exibidas significâncias assintóticas (teste de 2 lados). O nível de significância é de 0,05. Os valores foram ajustados pela correção Bonferroni para vários testes.

Comparando apenas os três fluxos salivares estimulados (mecânica e gustativamente com ambos os ácidos), a partir do teste de de Kruskal-Wallis obtem-se um $p\text{-value} = 0.308 > 0.05$, pelo que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os fluxos médios da secreção estimulada.

Análise Par a Par	Estatística de Teste	Erro Padrão	Erro Estatística de Teste	Significância	Significância ajustada
FSNE FSEGAC	-13.352	8.521	-1.567	0.117	0.703
FSNE FSEM	-14.259	8.521	-1.673	0.094	0.565
FSNE FSEGAM	-26.611	8.521	-3.123	0.002	0.011*
FSEGAC FSEM	0.907	8.521	0.106	0.915	1.000
FSEGAC FSEGAM	13.259	8.521	1.556	0.120	0.718
FSEM FSEGAM	-12.352	8.521	-1.450	0.147	0.883

Tabela 62 - Análise estatística comparativa dos diferentes fluxos salivares.

(*existem diferenças significativas entre FSNE e FSEG com ácido málico, $p\text{-value} < 0.05$)

VI.2.3. Severidade de xerostomia e das alterações orais

Para além da avaliação da efetividade dos dois estimulantes gustativos em termos de capacidade secretória, foram também aplicados questionários de saúde, antes e duas semanas depois do uso do agente a testar. Para aferição da severidade da xerostomia utilizaram-se dois questionários, um de âmbito geral, o *summated xerostomia inventory* (SXI), e outro específico para doentes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço, o *Groningen radiotherapy-induced questionnaire* (GRIXQ). Foi ainda administrado o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ), para registo das alterações da cavidade oral.

Para todos os questionários foi calculada a média e desvio padrão da pontuação total antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar. Foi ainda determinada a média de resposta padronizada (*standardized response mean* - SRM), o tamanho do efeito (*effect size* - ES) e o erro padrão de medição (*standard error of measurement* - SEM). Finalmente, calculou-se a percentagem e limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95% para as alterações na pontuação total de cada questionário, antes e depois da utilização do agente estimulante contendo ácido málico ou cítrico.

VI.2.3.1. *Summated xerostomia inventory* (SXI)

O *summated xerostomia inventory* (SXI) é constituído por 5 perguntas, com 3 opções de resposta (1, 2 e 3 pontos), cuja pontuação total final pode variar entre 5 e 15. Após a administração do estimulante gustativo com ácido málico registou-se uma diminuição da severidade da xerostomia percecionada pelos doentes, traduzida numa redução estatisticamente significativa da pontuação do SXI de 0,93 (*p-value* = 0.006). Já com o ácido cítrico foi registada uma menor e não significativa diminuição da pontuação do questionário, exatamente de 0,26 (*p-value* = 0.673). Por outro lado, com o ácido málico 67% dos doentes relataram uma melhoria das queixas de xerostomia, enquanto que, com o ácido cítrico 45% ficaram pior. Todos os resultados, incluindo os valores de SRM, ES e SEM estão detalhados nas tabelas 63, 64 e 65, bem como nas figuras 52 a 55.

<i>SUMMATED XEROSTOMIA INVENTORY</i>						
Pergunta do Questionário	ÁCIDO MÁLICO			ÁCIDO CÍTRICO		
	Antes	Depois	Δ Pontuação	Antes	Depois	Δ Pontuação
P1	1.67 (± 0.784)	1.44 (± 0.641)	-0.23	1.41 (± 0.747)	1.63 (± 0.792)	0.22
P2	2.33 (± 0.620)	2.07 (± 0.550)	-0.26	2.48 (± 0.509)	2.37 (± 0.565)	-0.11
P3	2.41 (± 0.844)	2.15 (± 0.864)	-0,26	2.44 (± 0.801)	2.30 (± 0.869)	-0.14
P4	1.81 (± 0.834)	1.81 (± 0.834)	0.00	1.96 (± 0.854)	1.85 (± 0.864)	-0.11
P5	2.15 (± 0.718)	2.00 (± 0.734)	-0.15	2.30 (± 0.609)	1.41 (± 0.736)	-0.89

Tabela 63 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

SUMMATED XEROSTOMIA INVENTORY							
Intervenção	Antes	Depois	Δ Pontuação	Significância (<i>p-value</i>)	SRM	ES	SEM
Ácido Málico	10.37 (±2.72)	9.44 (±2.28)	-0.93 (±1.59)	0.006*	-0.585	-0.342	0.692
Ácido Cítrico	10.59 (±2.14)	10.33 (±2.84)	-0.26 (±3.16)	0.673	-0.082	-0.122	2.788

Tabela 64 - Média (e desvio padrão) para a pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da *standardized response mean* (SRM), *effect size* (ES) e *standard error of measurement* (SEM).

(*existem diferenças estatisticamente significativas, *p-value* < 0.05)

SUMMATED XEROSTOMIA INVENTORY			
Intervenção	- Pior	= Igual	+ Melhor
Ácido Málico	11% (-0.75 - 22.95)	22% (6.52 - 37.88)	67% (48.92 - 84.48)
Ácido Cítrico	45% (25.66 - 63.14)	22% (6.52 - 37.88)	33% (15.52 - 51.08)

Tabela 65 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

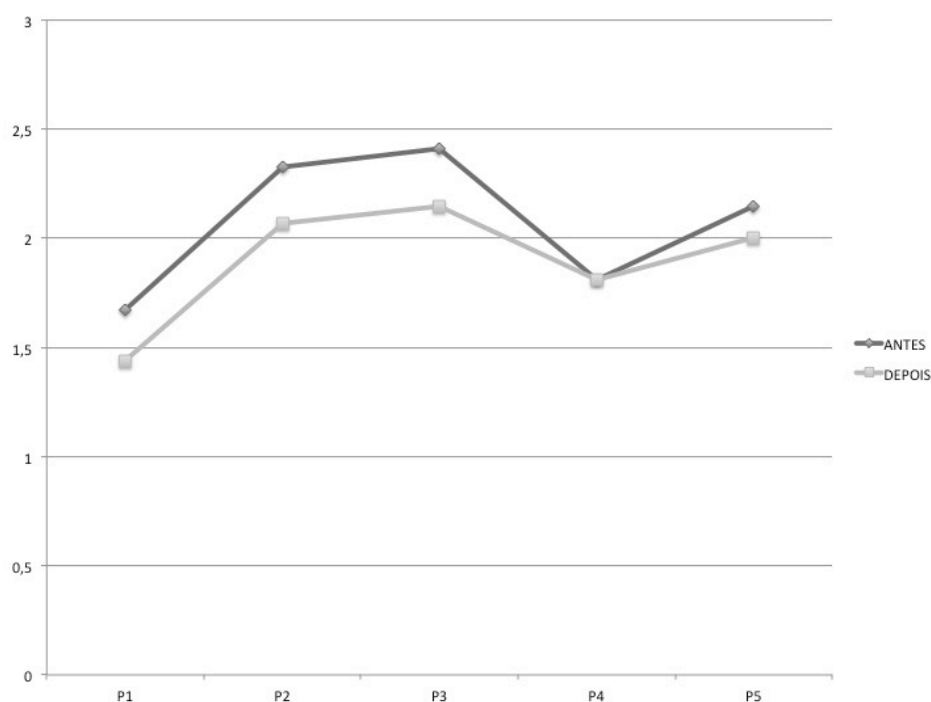


Figura 52 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do SXI, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.

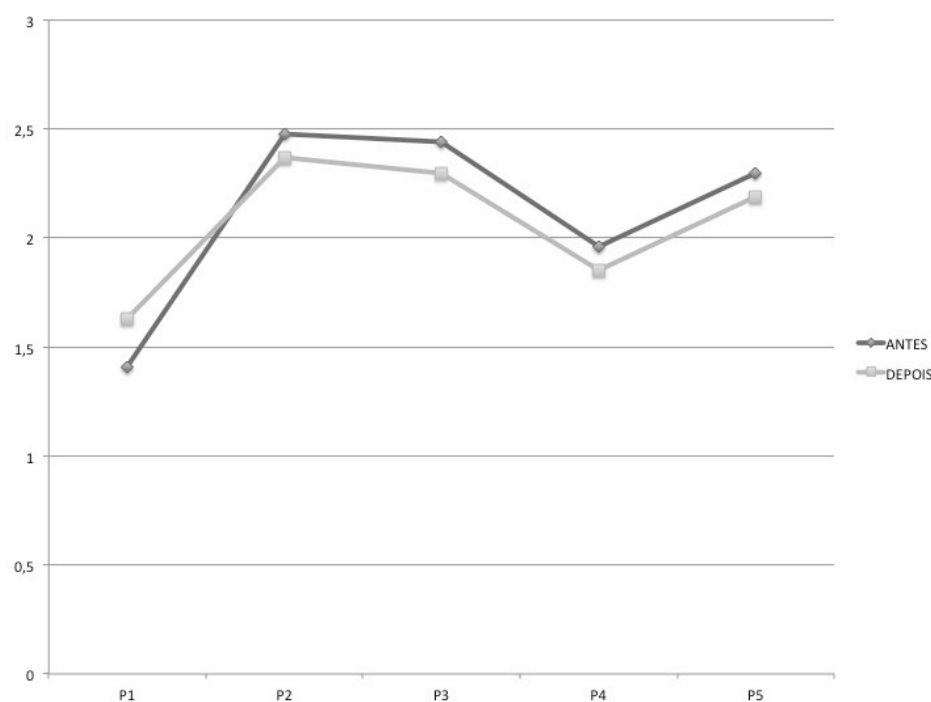


Figura 53 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do SXI, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.

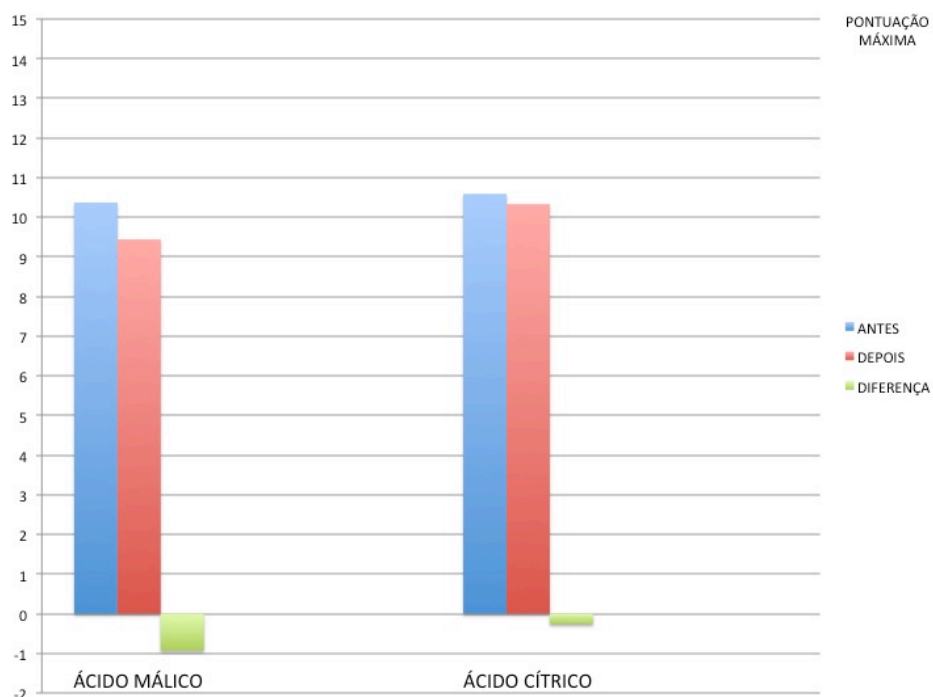


Figura 54 - Gráfico com a média da pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respetiva variação entre visitas.

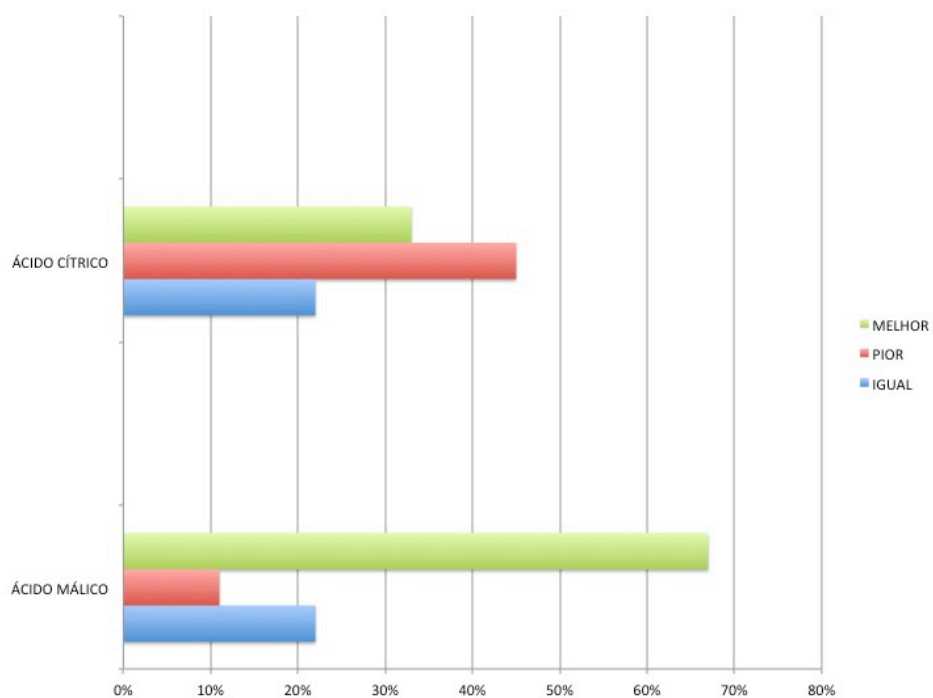


Figura 55 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

VI.2.3.2. *Groningen radiotherapy-induced questionnaire (GRIXQ)*

O *Groningen radiotherapy-induced questionnaire* (GRIXQ) é constituído por 14 perguntas, com 4 opções de resposta (1, 2, 3 e 4 pontos), cuja pontuação total final pode variar entre 14 e 56. Após a administração do estimulante gustativo com ácido málico registou-se uma diminuição da severidade da xerostomia percecionada pelos doentes, traduzida numa redução estatisticamente significativa da pontuação do GRIXQ de 2,93 ($p\text{-value} = 0.009$). Com o ácido cítrico também foi registada uma significativa diminuição da pontuação do questionário, exatamente de 2,70 ($p\text{-value} = 0.026$). Por outro lado, quer com o ácido málico quer com o ácido cítrico, em 63% dos doentes houve uma melhoria das queixas de xerostomia, tendo sido obtida uma pontuação menor no GRIXQ duas semanas depois do uso do agente estimulante. Todos os resultados, incluindo os valores de SRM, ES e SEM estão detalhados nas tabelas 66, 67 e 68, bem como nas figuras 56 a 59.

VI.2.3.3. *Objective dry mouth questionnaire (ODMQ)*

Em rigor, contrariamente ao que se passa com os dois questionários de avaliação da xerostomia previamente apresentados, que devem ser preenchidos de acordo com as respostas dadas pelos doentes, em função das queixas subjetivas percecionadas e relatadas pelos próprios, no caso do *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ) o preenchimento deve ser feito pelo clínico, avaliando as alterações objetivas encontradas na cavidade oral. O ODMQ é constituído por 4 itens e a escala de pontuação varia entre 0 e 3 pontos para os dois primeiros e entre 0 e 1 para os dois últimos, perfazendo um total final variável entre 0 e 8. Após a administração do estimulante gustativo com ácido málico registou-se uma redução não significativa da pontuação do ODMQ de 0,30 ($p\text{-value} = 0.311$). Já com o ácido cítrico foi registada uma menor diminuição da pontuação do questionário, também não significativa, exatamente de 0,19 ($p\text{-value} = 0.525$). Por outro lado, com ambos os ácidos, a maioria dos participantes não revelou melhoria nem agravamento da sua condição oral, 41% e 48% para os ácidos málico e cítrico, respetivamente. Os resultados, incluindo os valores de SRM, ES e SEM estão detalhados nas tabelas 69 a 71 e figuras 60 a 63.

GRONINGEN RADIOTHERAPY-INDUCED QUESTIONNAIRE						
Pergunta do Questionário	ÁCIDO MÁLICO			ÁCIDO CÍTRICO		
	Antes	Depois	Δ Pontuação	Antes	Depois	Δ Pontuação
P1	2.48 (±0.975)	2.07 (±0.997)	-0.41	2.52 (±1.014)	2.26 (±1.059)	-0.26
P2	2.48 (±1.087)	2.19 (±1.075)	-0.29	2.41 (±1.047)	2.33 (±1.144)	-0.08
P3	1.59 (±0.888)	1.74 (±0.903)	0.15	1.74 (±0.903)	1.59 (±0.797)	-0.15
P4	2.30 (±1.103)	2.04 (±0.940)	-0.26	2.26 (±1.023)	2.00 (±0.961)	-0.26
P5	2.07 (±0.958)	1.70 (±0.775)	-0.37	2.11 (±0.751)	2.00 (±0.784)	-0.11
P6	2.52 (±1.189)	2.04 (±1.160)	-0.48	2.37 (±1.043)	2.37 (±1.245)	0.00
P7	2.85 (±1.262)	2.22 (±1.086)	-0.63	2.93 (±0.997)	2.67 (±1.209)	-0.26
P8	1.81 (±1.210)	1.74 (±0.984)	-0.07	1.89 (±1.050)	1.70 (±1.137)	-0.19
P9	2.26 (±1.196)	1.93 (±1.107)	-0.33	2.19 (±1.111)	1.63 (±0.792)	-0.56
P10	2.11 (±1.086)	2.04 (±0.898)	-0.07	2.19 (±1.145)	2.15 (±1.064)	-0.04
P11	1.52 (±1.014)	1.48 (±0.700)	-0.04	1.52 (±0.700)	1.56 (±0.801)	0.04
P12	1.74 (±0.984)	1.70 (±0.775)	-0.04	1.93 (±0.874)	1.63 (±0.565)	-0.30
P13	2.22 (±1.219)	2.04 (±1.055)	-0.18	2.00 (±1.209)	1.93 (±1.072)	-0.07
P14	1.56 (±1.013)	1.67 (±1.074)	0.11	1.70 (±1.031)	1.37 (±0.792)	-0.33

Tabela 66 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

GRONINGEN RADIOTHERAPY-INDUCED QUESTIONNAIRE							
Intervenção	Antes	Depois	Δ Pontuação	Significância (<i>p-value</i>)	SRM	ES	SEM
Ácido Málico	29.52 (±9.15)	26.59 (±8.84)	-2.93 (±5.35)	0.009*	-0.548	-0.320	2.244
Ácido Cítrico	29.74 (±8.28)	27.04 (±8.22)	-2.70 (±5.93)	0.026*	-0.455	-0.326	3.020

Tabela 67 - Média e desvio padrão para a pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da *standardized response mean* (SRM), *effect size* (ES) e *standard error of measurement* (SEM).

(*existem diferenças estatisticamente significativas, *p-value* < 0.05)

GRONINGEN RADIOTHERAPY-INDUCED QUESTIONNAIRE			
Intervenção	- Pior	= Igual	+ Melhor
Ácido Málico	30% (12.38 - 46.82)	7% (-2.47 - 17.27)	63% (44.79 - 81.21)
Ácido Cítrico	33% (15.52 - 51.08)	4% (-3.42 - 10.82)	63% (44.79 - 81.21)

Tabela 68 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

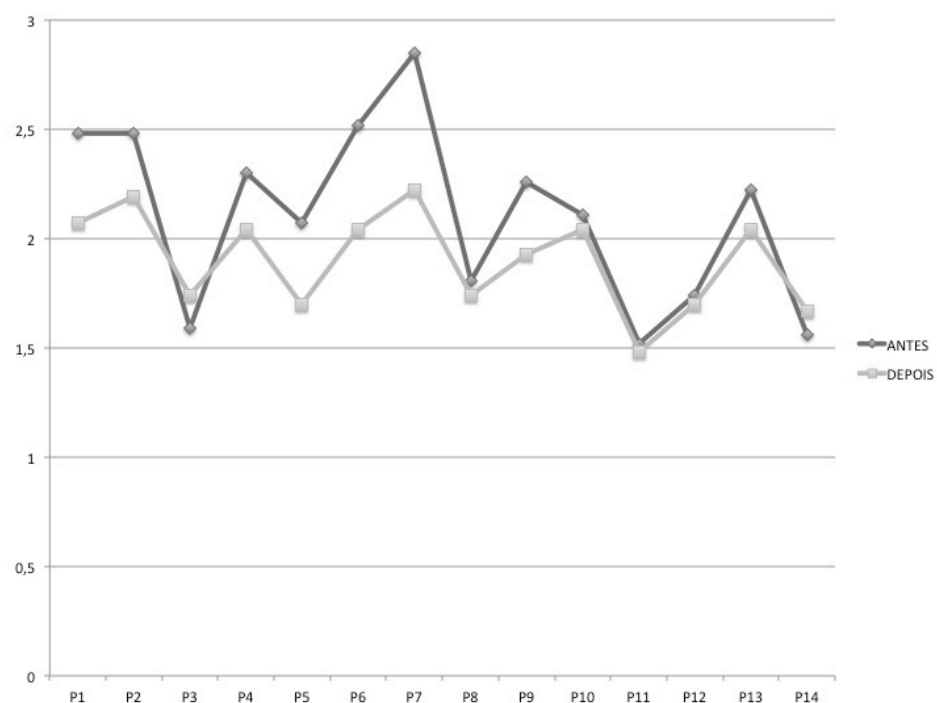


Figura 56 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do GRIXQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.

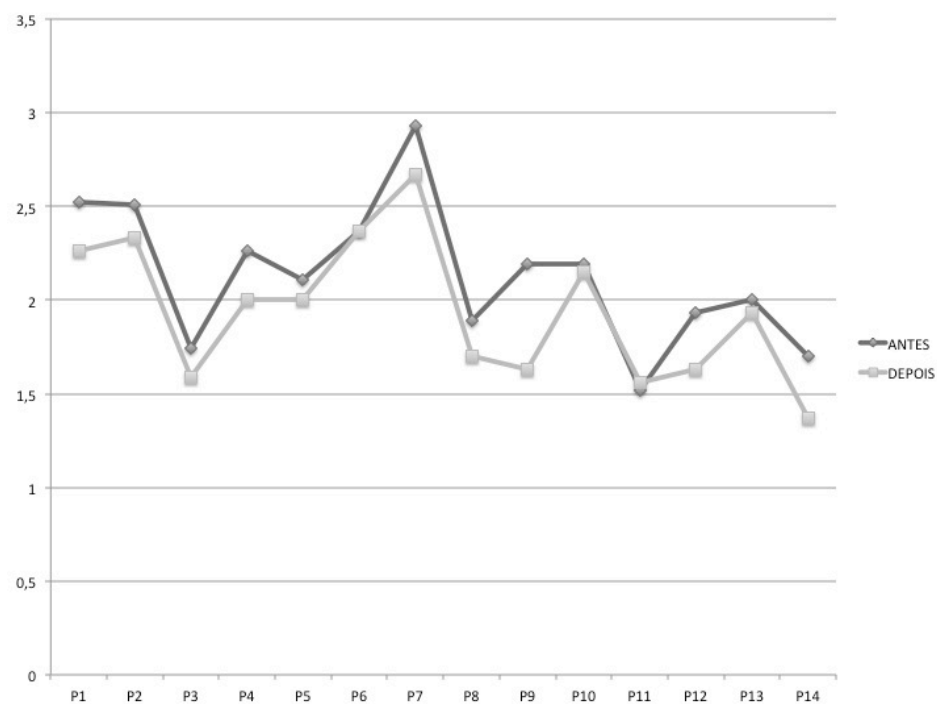


Figura 57 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do GRIXQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.

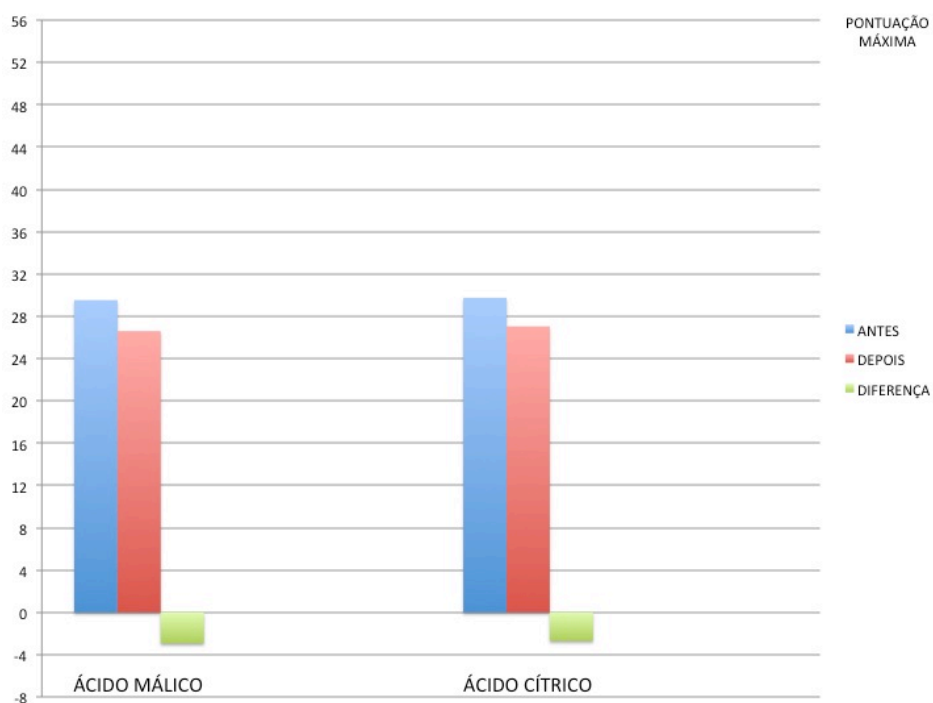


Figura 58 - Gráfico com a média da pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respetiva variação.

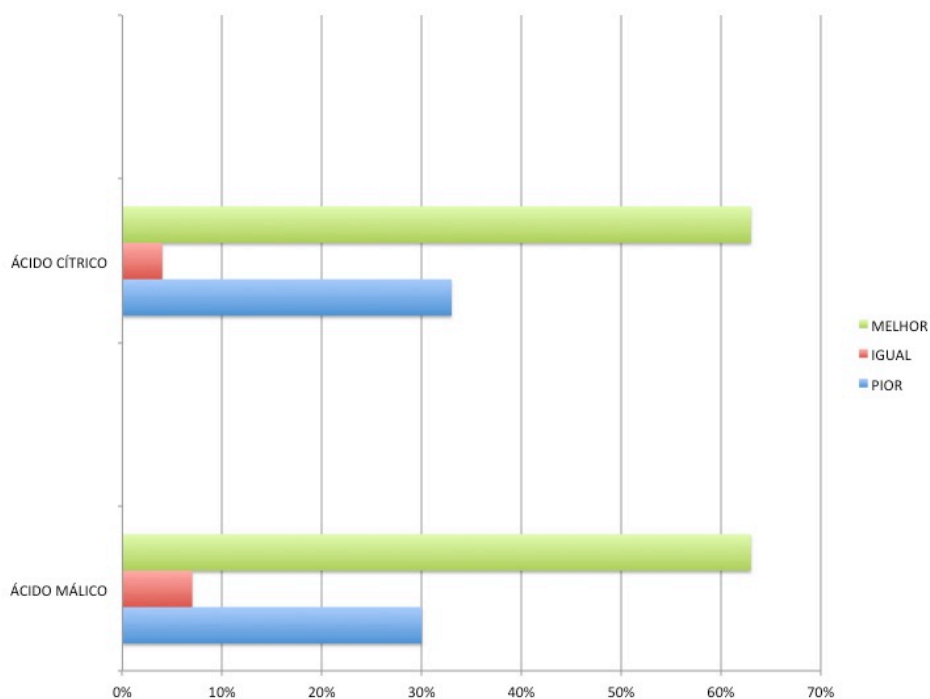


Figura 59 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

OBJECTIVE DRY MOUTH QUESTIONNAIRE						
Pergunta do Questionário	ÁCIDO MÁLICO			ÁCIDO CÍTRICO		
	Antes	Depois	Δ Pontuação	Antes	Depois	Δ Pontuação
P1	1.15 (±0.718)	0.93 (±0.616)	-0.22	1.15 (±0.818)	1.11 (±0.974)	-0.04
P2	1.30 (±0.869)	1.30 (±0.823)	0.00	1.52 (±0.893)	1.41 (±0.931)	-0.11
P3	0.22 (±0.424)	0.15 (±0.362)	-0.07	0.56 (±1.739)	0.22 (±0.424)	-0.34
P4	0.15 (±0.362)	0.11 (±0.320)	-0.04	0.59 (±1.738)	0.22 (±0.424)	-0.37

Tabela 69 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

OBJECTIVE DRY MOUTH QUESTIONNAIRE							
Intervenção	Antes	Depois	Δ Pontuação	Significância (<i>p-value</i>)	SRM	ES	SEM
Ácido Málico	2.78 (± 1.85)	2.48 (± 1.40)	-0.30 (± 1.49)	0.311	-0.201	-0.162	0.930
Ácido Cítrico	3.15 (± 1.96)	2.96 (± 2.14)	-0.19 (± 1.50)	0.525	-0.127	-0.097	0.767

Tabela 70 - Média e desvio padrão para a pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da *standardized response mean* (SRM), *effect size* (ES) e *standard error of measurement* (SEM).

OBJECTIVE DRY MOUTH QUESTIONNAIRE			
Intervenção	- Pior	= Igual	+ Melhor
Ácido Málico	26% (9.38 - 42.42)	41% (22.17 - 59.23)	33% (15.52 - 51.08)
Ácido Cítrico	26% (9.38 - 42.42)	48% (29.25 - 66.95)	26% (9.38 - 42.42)

Tabela 71 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

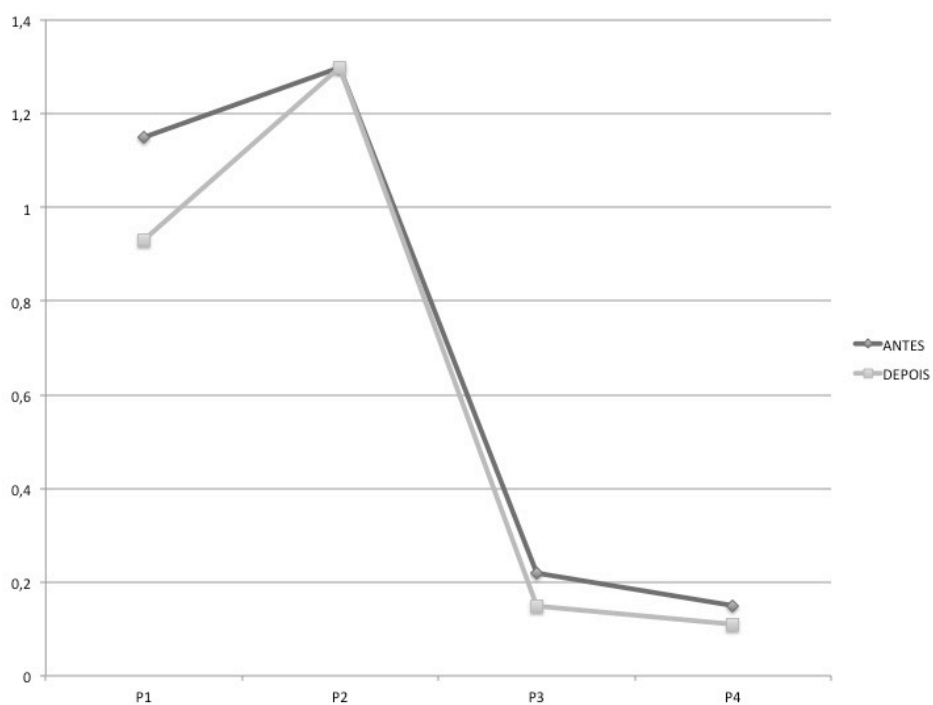


Figura 60 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do ODMQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.

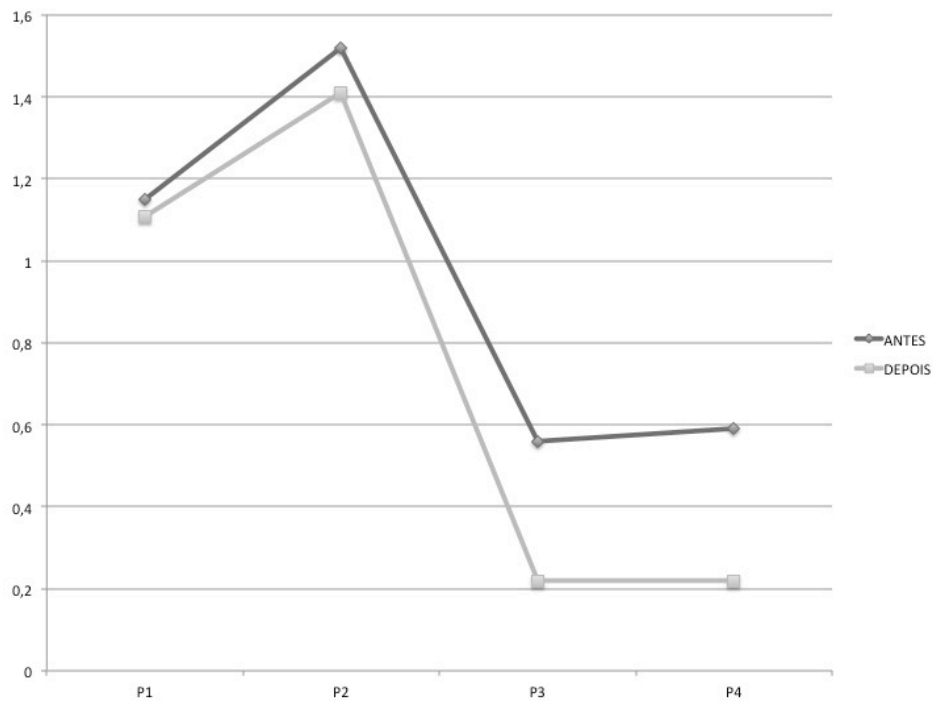


Figura 61 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do ODMQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.

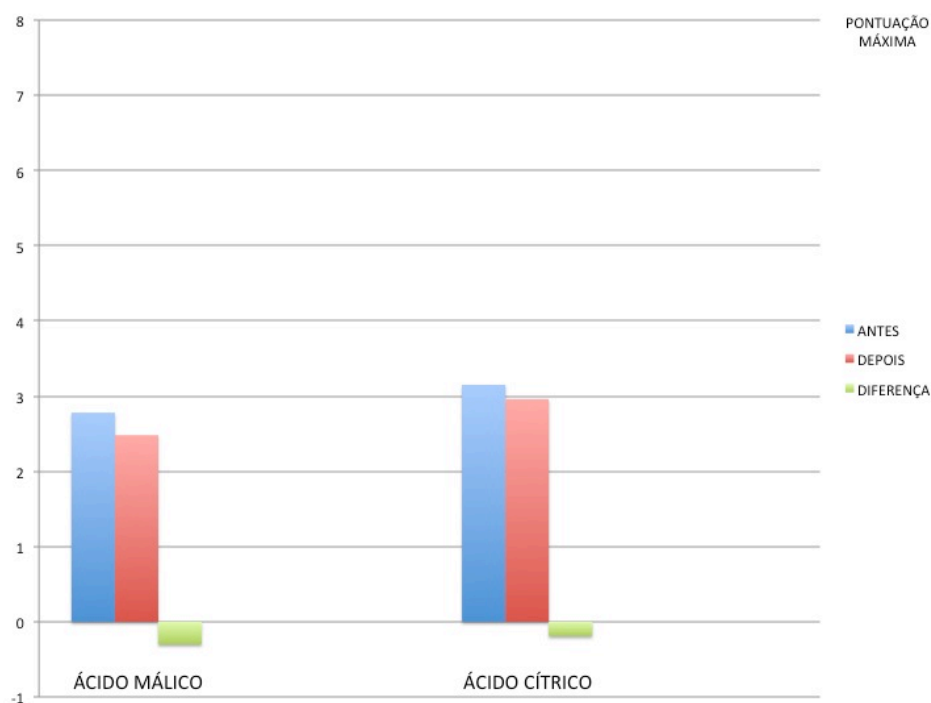


Figura 61 - Gráfico com a média da pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respectiva variação.

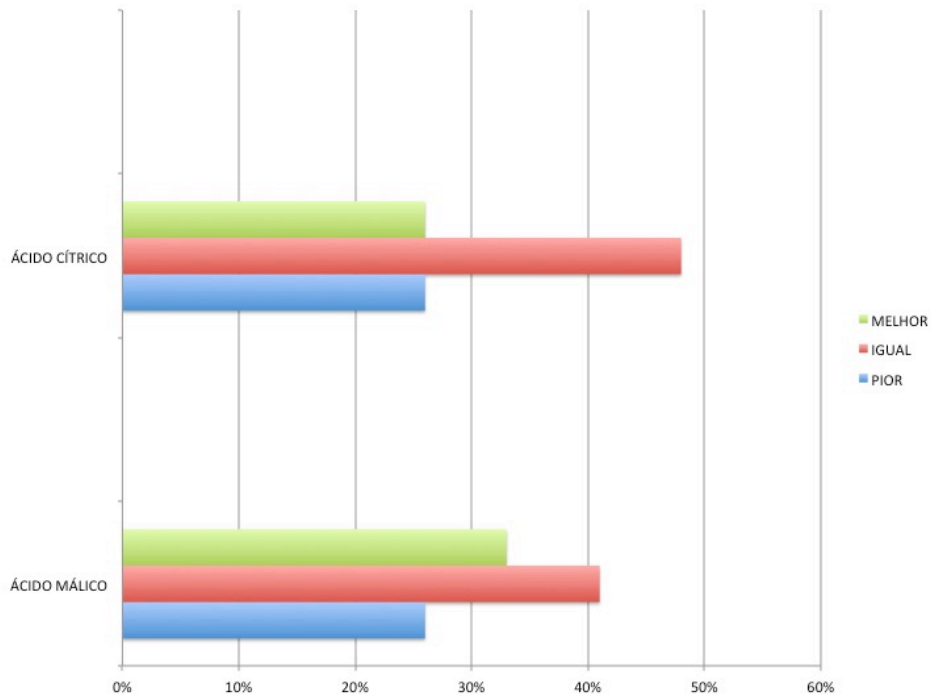


Figura 63 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

VI.2.4. Qualidade de vida dos doentes

Os doentes responderam também a um questionário de avaliação do impacto da saúde oral na qualidade de vida, antes e duas semanas depois do uso do agente estimulante gustativo testado. Tal como nos questionários de xerostomia, foi calculada a média e desvio padrão da pontuação total antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar. Foi ainda determinada a média de resposta padronizada (*standardized response mean* - SRM), o tamanho do efeito (*effect size* - ES) e o erro padrão de medição (*standard error of measurement* - SEM). Por fim, calculou-se a percentagem e limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95% para as alterações na pontuação total do questionário, antes e depois da utilização de agente estimulante contendo ácido málico ou cítrico.

VI.2.4.1. Oral health impact profile (OHIP-14)

O *oral health impact profile* (OHIP-14) é constituído por 14 perguntas, com 5 opções de resposta (0, 1, 2, 3, e 4 pontos), cuja pontuação total final pode variar entre 0 e 56. As perguntas deste questionário estão divididas por 7 domínios distintos, cada um composto por 2 questões: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem. A análise dos resultados foi realizada para o total do questionário, bem como para cada uma das suas dimensões.

Após a administração do estimulante gustativo com ácido málico registou-se uma redução não significativa da pontuação do OHIP-14 de 2,00 (*p-value* = 0.149). Já com o ácido cítrico foi registada uma semelhante e também não significativa diminuição da pontuação do questionário, exatamente de 2,29 (*p-value* = 0.240). Por outro lado, com o ácido málico 67% dos doentes relatou uma melhoria da qualidade de vida, enquanto que, com o ácido cítrico 44% piorou. Relativamente à análise dos subtotais verificou-se apenas uma diferença estatisticamente significativa na dimensão ‘incapacidade psicológica’ após a administração do ácido cítrico (*p-value* = 0.024). Todos os resultados, incluindo os valores de SRM, ES e SEM estão detalhados nas tabelas 72 a 74, bem como nas figuras 64 a 67.

ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14)						
Pergunta do Questionário	ÁCIDO MÁLICO			ÁCIDO CÍTRICO		
	Antes	Depois	Δ Pontuação	Antes	Depois	Δ Pontuação
P1	1.70 (±1.265)	1.52 (±1.122)	-0.18	1.59 (±1.248)	1.70 (±1.103)	0.11
P2	0.67 (±1.074)	0.33 (±0.620)	-0.34	1.19 (±1.442)	0.59 (±0.931)	-0.60
P3	1.07 (±1.299)	1.11 (±1.155)	0.04	1.48 (±1.397)	1.04 (±1.255)	-0.44
P4	1.48 (±1.312)	1.56 (±1.577)	0.08	1.52 (±1.451)	1.11 (±1.121)	-0.41
P5	1.41 (±1.448)	1.22 (±1.368)	-0.19	1.85 (±1.537)	1.44 (±1.311)	-0.41
P6	1.04 (±1.224)	1.11 (±1.251)	0.07	1.41 (±1.338)	1.30 (±1.325)	-0.11
P7	1.81 (±1.360)	1.52 (±1.477)	-0.29	1.52 (±1.649)	1.63 (±1.334)	0.11
P8	0.67 (±1.074)	0.44 (±0.801)	-0.23	0.89 (±1.672)	0.59 (±1.118)	-0.30
P9	0.85 (±1.199)	0.78 (±1.188)	-0.07	1.00 (±1.144)	0.74 (±0.984)	-0.26
P10	0.89 (±1.476)	0.81 (±1.415)	-0.08	1.11 (±1.396)	0.70 (±1.203)	-0.41
P11	0.63 (±0.884)	0.59 (±0.888)	-0.04	0.56 (±0.801)	0.59 (±0.888)	0.03
P12	1.11 (±1.423)	0.78 (±1.340)	-0.33	0.59 (±1.083)	0.63 (±1.115)	-0.04
P13	1.67 (±1.544)	1.11 (±1.502)	-0.56	1.26 (±1.559)	1.37 (±1.334)	0.11
P14	0.56 (±1.121)	0.52 (±1.014)	-0.04	0.63 (±1.305)	0.70 (±1.265)	0.07

Tabela 72 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do OHIP-14, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14)								
Intervenção e Dimensão		Antes	Depois	Δ Pontuação	Significância (<i>p-value</i>)	SRM	ES	SEM
ÁCIDO MÁLICO	Limitação funcional	2.37 (± 1.78)	1.85 (± 1.43)	-0.52 (± 1.70)	0.124	-0.306	-0.292	1.246
	Dor física	2.56 (± 2.06)	2.67 (± 2.39)	0.11 (± 1.67)	0.733	0.066	0.053	0.874
	Desconforto psicológico	2.44 (± 2.47)	2.33 (± 2.48)	-0.11 (± 1.19)	0.631	-0.093	-0.045	0.403
	Incapacidade física	2.48 (± 2.19)	1.96 (± 1.99)	-0.52 (± 1.58)	0.100	-0.330	-0.237	0.836
	Incapacidade psicológica	1.74 (± 2.36)	1.59 (± 2.26)	-0.15 (± 1.10)	0.490	-0.136	-0.063	0.368
	Incapacidade social	1.74 (± 1.89)	1.37 (± 1.67)	-0.37 (± 1.71)	0.272	-0.216	-0.195	1.158
	Desvantagem	2.22 (± 2.31)	1.74 (± 2.05)	-0.48 (± 2.05)	0.232	-0.235	-0.208	1.349
	PONTUAÇÃO TOTAL	15.52 (± 9.52)	13.52 (± 9.10)	-2.00 (± 6.99)	0.149	-0.286	-0.210	3.708
ÁCIDO CÍTRICO	Limitação funcional	2.78 (± 2.12)	2.30 (± 1.44)	-0.48 (± 2.05)	0.232	-0.235	-0.227	1.599
	Dor física	3.00 (± 2.30)	2.15 (± 1.63)	-0.85 (± 2.25)	0.060	-0.378	-0.369	1.759
	Desconforto psicológico	3.26 (± 2.70)	2.74 (± 2.51)	-0.52 (± 2.94)	0.368	-0.177	-0.193	2.347
	Incapacidade física	2.41 (± 2.89)	2.22 (± 2.06)	-0.19 (± 3.03)	0.753	-0.063	-0.066	2.553
	Incapacidade psicológica	2.11 (± 2.24)	1.44 (± 1.78)	-0.67 (± 1.44)	0.024*	-0.465	-0.299	0.696
	Incapacidade social	1.15 (± 1.41)	1.22 (± 1.58)	0.07 (± 1.21)	0.752	0.058	0.050	0.685
	Desvantagem	1.89 (± 2.39)	2.07 (± 2.45)	0.18 (± 2.42)	0.694	0.074	0.075	1.708
	PONTUAÇÃO TOTAL	16.44 (± 10.91)	14.15 (± 9.11)	-2.29 (± 9.91)	0.240	-0.231	-0.210	6.854

Tabela 73 - Média e desvio padrão para a pontuação total e domínios do OHIP-14 antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da SRM, ES e SEM.

(*existem diferenças estatisticamente significativas, *p-value* < 0.05)

ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14)				
Intervenção e Dimensão		- Pior	= Igual	+ Melhor
ÁCIDO MÁLICO	Limitação funcional	18% (3.85 - 33.15)	30% (12.38 - 46.82)	52% (33.05 - 70.75)
	Dor física	33% (15.52 - 51.08)	19% (3.85 - 33.15)	48% (29.25 - 66.95)
	Desconforto psicológico	19% (3.85 - 33.15)	33% (15.52 - 51.08)	48% (29.25 - 66.95)
	Incapacidade física	19% (3.85 - 33.15)	33% (15.52 - 51.08)	48% (29.25 - 66.95)
	Incapacidade psicológica	8% (-2.47 - 17.27)	70% (53.18 - 87.62)	22% (6.52 - 37.88)
	Incapacidade social	15% (1.41 - 28.19)	52% (33.05 - 70.75)	33% (15.52 - 51.08)
	Desvantagem	26% (9.38 - 42.42)	41% (22.17 - 59.23)	33% (15.52 - 51.08)
	PONTUAÇÃO TOTAL	29% (12.38 - 46.82)	4% (-3.42 - 10.82)	67% (48.92 - 84.48)
ÁCIDO CÍTRICO	Limitação funcional	26% (9.38 - 42.42)	33% (15.52 - 51.08)	41% (22.17 - 59.23)
	Dor física	22% (6.52 - 37.88)	37% (18.79 - 55.21)	41% (22.17 - 59.23)
	Desconforto psicológico	33% (15.52 - 51.08)	37% (18.79 - 55.21)	30% (12.38 - 46.82)
	Incapacidade física	33% (15.52 - 51.08)	41% (22.17 - 59.23)	26% (9.38 - 42.42)
	Incapacidade psicológica	15% (1.41 - 28.19)	44% (25.66 - 63.14)	41% (22.17 - 59.23)
	Incapacidade social	26% (9.38 - 42.42)	59% (40.77 - 77.83)	15% (1.41 - 28.19)
	Desvantagem	33% (15.52 - 51.08)	48% (29.25 - 66.95)	19% (3.85 - 33.15)
	PONTUAÇÃO TOTAL	44% (25.66 - 63.14)	15% (1.41 - 28.19)	41% (22.17 - 59.23)

Tabela 74 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total e subdimensões do OHIP-14 antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

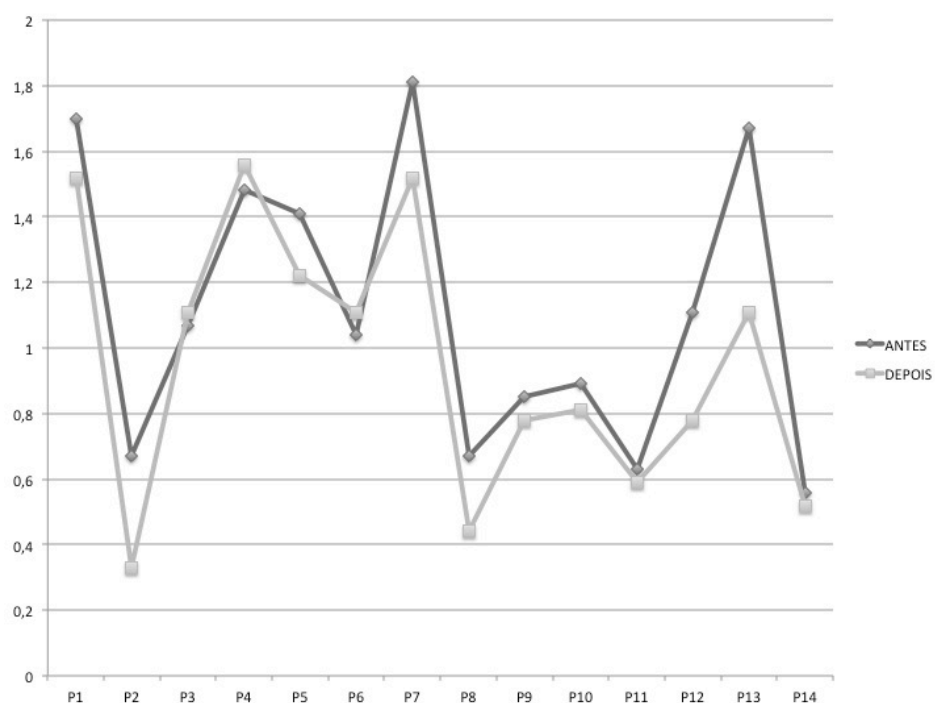


Figura 64 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do OHIP-14, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.

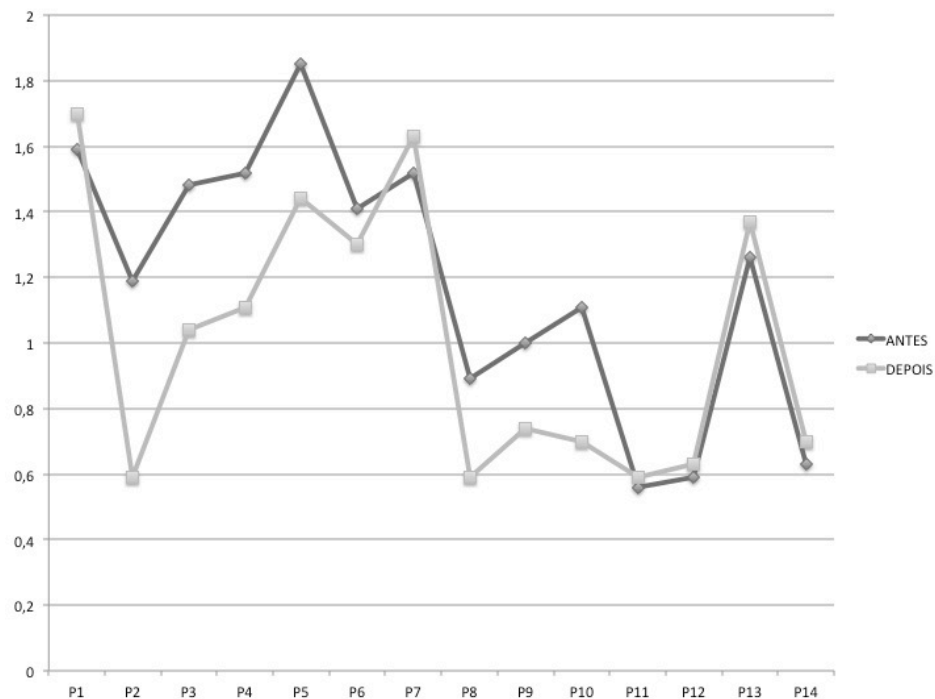


Figura 65 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do OHIP-14, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.

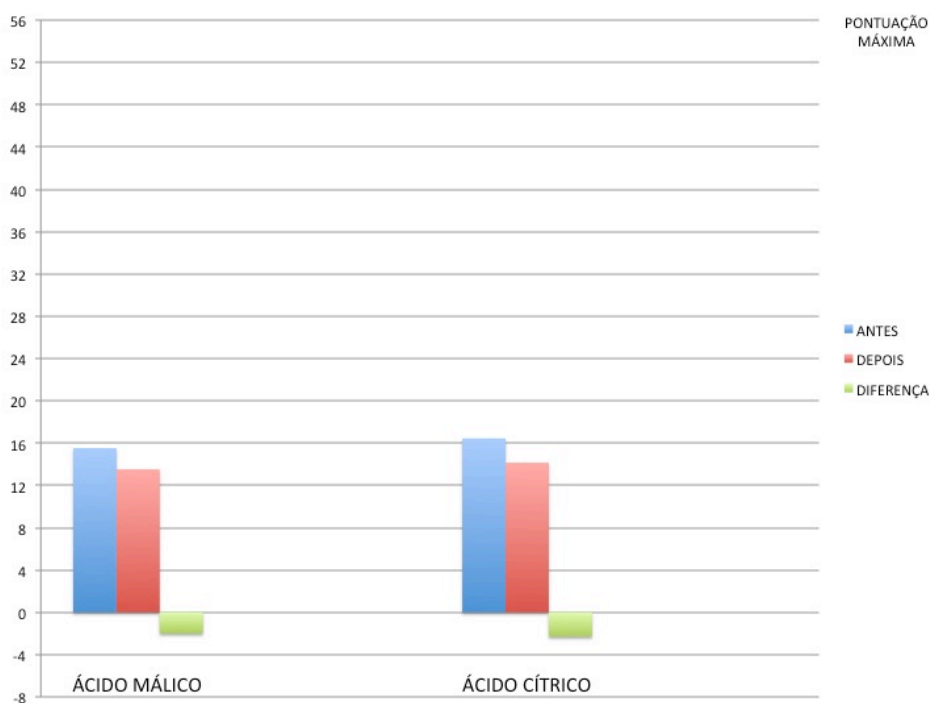


Figura 66 - Gráfico com a média da pontuação total do OHIP-14, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respectiva variação.

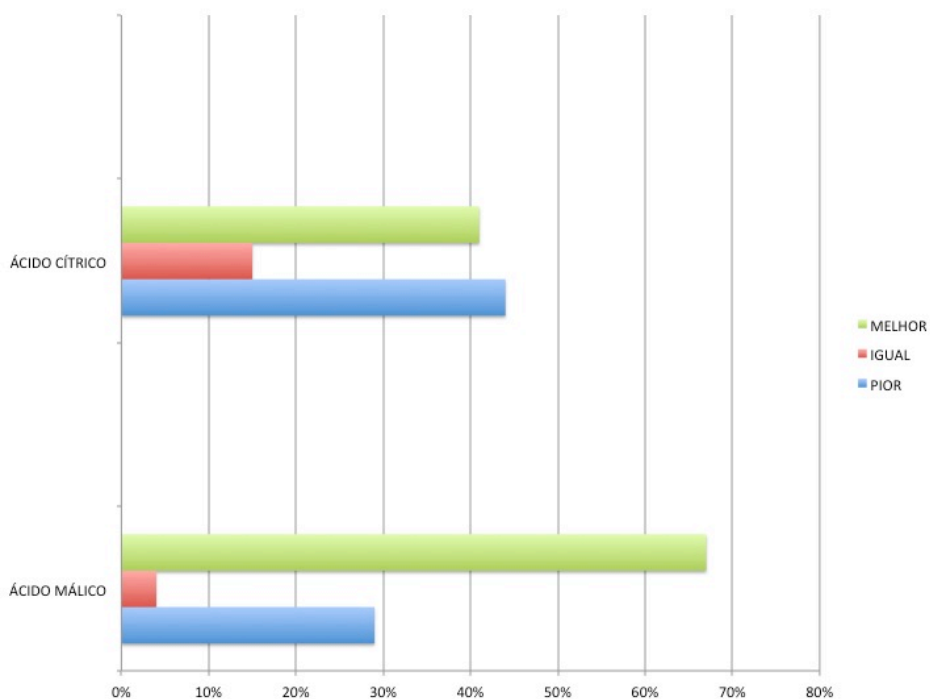


Figura 67 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do OHIP-14, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.

VI.2.5. Determinação do pH salivar

Tal como estabelecido no desenho experimental do ensaio clínico, o pH salivar foi determinado nas visitas 1, 2 e 4. Na primeira visita, mediu-se o pH salivar nos fluxos basal e estimulado mecanicamente. Já nas visitas 2 e 4 foi medido nos fluxos basal e estimulado gustativamente para os ácidos málico e cítrico. A sialometria basal decorreu durante 15 minutos, enquanto que as sialometrias estimuladas foram obtidas durante 20 minutos, com contagens parcelares aos minutos 4, 8, 10, 15 e 20. Para os diferentes instantes temporais foram realizadas três medições, tendo sido obtida uma média aritmética dos três valores.

Em relação ao fluxo salivar estimulado mecanicamente foi ainda determinada a capacidade tampão. Já para o fluxo salivar estimulado gustativamente foi calculado o potencial erosivo.

VI.2.5.1. pH no fluxo salivar basal

O pH salivar foi determinado no fluxo salivar não estimulado em diferentes visitas. A média do pH da saliva colhida em repouso foi de 6,785 ($\pm 0,499$) na visita 1, 6,513 ($\pm 0,723$) na visita 2 e 6,556 ($\pm 0,759$) na visita 4. Todos os resultados, incluindo os valores mínimos e máximos, são apresentados na tabela 75.

pH NO FLUXO SALIVAR BASAL	Visita 1	Visita 2	Visita 4
Média	6.785	6.513	6.556
Desvio Padrão	0.499	0.723	0.759
Mínimo	5.93	4.30	4.32
Máximo	7.89	7.80	7.76

Tabela 75 - Determinação do pH no fluxo salivar não estimulado.

VI.2.5.2. pH no fluxo salivar estimulado mecanicamente e capacidade tampão

No fluxo salivar estimulado mecanicamente obtido na visita 1, através da mastigação de um cubo de parafina, realizou-se a medição do pH da saliva colhida nos primeiros 8 minutos. Registou-se uma média das três medições de 5,304 ($\pm 1,001$). Todos os resultados, incluindo os valores mínimos e máximos, estão na tabela 76.

CAPACIDADE TAMPÃO

A capacidade tampão da saliva foi determinada pelo método modificado por Kitasako e colaboradores, publicado em 2005. Após a titulação com ácido hidrocloreídrico, a capacidade tampão foi incluída numa de três categorias: elevada (pH superior a 5,5), média (pH entre 4,5 e 5,5) e baixa (pH inferior a 4,5). Mais de metade dos participantes revelou uma elevada capacidade tampão (62,5%), tendo sido registado um pH inferior a 4,5 apenas numa escassa minoria da amostra (6,3%). Os resultados surgem também na tabela 76.

pH NO FLUXO SALIVAR ESTIMULADO MECANICAMENTE (Visita 1)			
pH salivar		Capacidade Tampão	
Média	5.304	Resultado	Percentagem
Desvio Padrão	1.001	Alta (>5.5)	62.5%
Mínimo	2.29	Média (4.5-5.5)	31.2%
Máximo	6.62	Baixa (<4.5)	6.3%

Tabela 76 - Determinação do pH e capacidade tampão no fluxo salivar estimulado mecanicamente.

VI.2.5.3. pH no fluxo salivar estimulado gustativamente e potencial erosivo

Nos fluxos estimulados gustativamente através da exposição aos dois ácidos foi determinado o pH salivar. Obteve-se uma média de 5,022 ($\pm 0,812$) nas sialometrias estimuladas quimicamente com o ácido málico. Já com a administração do ácido cítrico, a média do pH salivar foi de 5,585 ($\pm 1,239$). Todos os resultados, incluindo os valores mínimos e máximos, são apresentados na tabela 77. A análise do pH salivar também foi estabelecida para cada instante temporal definido no protocolo experimental (4, 8, 10, 15 e 20 minutos). Os resultados estão detalhados na tabela 78, bem como na figura 68.

pH NOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE			
Análise		Ácido Málico	Ácido Cítrico
Média		5.002	5.585
IC 95%	Limite Inferior	4.701	5.074
	Limite Superior	5.344	6.097
Desvio Padrão		0.812	1.239
Mínimo / Máximo		3.690 / 6.550	3.230 / 7.090

Tabela 77 - Média do pH nos fluxos salivares estimulados gustativamente.

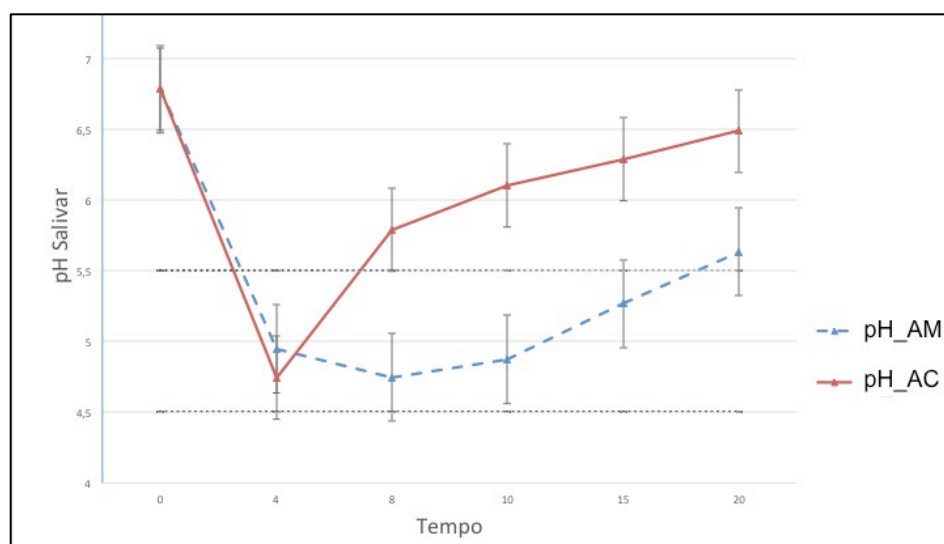


Figura 68 - Gráfico com o pH salivar médio ao longo do tempo de estimulação gustativa.

pH NOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE				
Tempo	Análise		Ácido Málico	Ácido Cítrico
4 minutos	Média		4.948	4.743
	IC 95%	Limite Inferior	4.612	4.233
		Limite Superior	5.283	5.253
	Desvio Padrão		0.756	1.207
	Mínimo / Máximo		3.950 / 2.420	3.060 / 7.120
8 minutos	Média		4.745	5.787
	IC 95%	Limite Inferior	4.426	5.235
		Limite Superior	5.064	6.339
	Desvio Padrão		0.790	1.245
	Mínimo / Máximo		3.480 / 7.060	0.000 / 0.001
10 minutos	Média		4.872	6.102
	IC 95%	Limite Inferior	4.485	5.551
		Limite Superior	5.258	6.653
	Desvio Padrão		0.977	1.211
	Mínimo / Máximo		3.450 / 7.010	3.940 / 7.380
15 minutos	Média		5.267	6.287
	IC 95%	Limite Inferior	4.749	5.810
		Limite Superior	5.784	6.763
	Desvio Padrão		1.308	1.047
	Mínimo / Máximo		3.600 / 8.890	4.040 / 7.500
20 minutos	Média		5.634	6.486
	IC 95%	Limite Inferior	5.128	5.957
		Limite Superior	6.139	7.015
	Desvio Padrão		1.225	1.064
	Mínimo / Máximo		3.740 / 7.310	3.750 / 7.800

Tabela 78 - Análise estatística descritiva da média do pH nos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, para ambos os ácidos.

Para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas, para cada instante temporal, entre o pH nos fluxos salivares gustativos obtidos através da estimulação com os dois ácidos, foi aplicado o teste T Student ou, em alternativa, o teste não paramétrico Mann-Whitney, dependendo da distribuição normal das variáveis. Registaram-se diferenças estatisticamente significativas para todos os minutos excepto para a primeira medição, realizada aos 4 minutos. Assim, nos minutos 8, 10, 15 e 20, a média do pH no fluxo salivar estimulado gustativamente com o ácido cítrico foi significativamente superior à verificada com o ácido málico. Todos os resultados estão detalhados na tabela 79.

COMPARAÇÃO DO pH NOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE	
Tempo	Significância
4 minutos	<i>p-value</i> = 0.491 (>0.05)
8 minutos	<i>p-value</i> = 0.002 (<0.05)*
10 minutos	<i>p-value</i> = 0.001 (<0.05)*
15 minutos	<i>p-value</i> = 0.003 (<0.05)*
20 minutos	<i>p-value</i> = 0.014 (<0.05)*

Tabela 79 - Análise estatística comparativa do pH nos fluxos salivares estimulados gustativamente.

(*existem diferenças significativas para os minutos 8, 10, 15 e 20, *p-value* < 0.05)

POTENCIAL EROSIVO

O potencial erosivo dos dois estimulantes gustativos da secreção salivar foi calculado pela quantidade de tempo, em minutos, em que o pH da saliva foi inferior a 4,5. Foi ainda realizada uma tabela de contingência e determinada a redução do risco absoluto (RRA) de fenómenos potencialmente erosivos, bem como o número necessário tratar (NNT). Todos os resultados estão detalhados na tabela 80.

A tabela de contingência revela que o ácido cítrico apresentou uma redução do risco absoluto para fenómenos erosivos para um pH inferior a 4,5 de 10,1% (0 - 35,1% IC 95%), representando um número necessário tratar de 10, sugerindo que um em cada 10 participantes apresenta uma redução de um episódio de potencial erosivo com a utilização do ácido cítrico. Tendo em conta os eventos cujo pH foi inferior a 5,5 por mais de um minuto, podemos afirmar que o ácido cítrico apresentou uma redução do risco absoluto de 24,3% (5,3 - 43,3% IC 95%), representando um número necessário tratar de 5.

Intervenção	pH < 4.5 por mais de 1 minuto			pH < 5.5 por mais de 1 minuto		
	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total
Ácido Málico	7 (25,9%)	20 (74,1%)	27	1 (3,7%)	26 (96,3%)	27
Ácido Cítrico	9 (36,0%)	16 (64,0%)	25	7 (28,0%)	18 (72,0%)	25
Total	16	36	52	8	44	52

Tabela 80 - Tabela de contingência relativa à ocorrência de pH salivar inferior a 4,5 ou 5,5 por mais de um minuto, para ambos os ácidos.

Para verificar se existe relação entre os valores mais baixos de pH e o ácido administrado para a estimulação gustativa, recorreu-se ao teste qui-quadrado ou, em alternativa, à correção de continuidade, quando os pressupostos deste não se verificaram (valores mínimos esperados superiores a 1 e, no máximo, 20% das células com valores esperados inferiores a 5). Rejeita-se a hipótese nula da independência quando $p\text{-value} < 0.05$. Assim, o número de eventos de pH inferior a 4,5 por mais de um minuto e o ácido usado não estão significativamente relacionados ($p\text{-value} = 0.432 > 0.05$). No entanto, o número de eventos de pH menor que 5,5 por um período superior a um minuto e o ácido utilizado estão significativamente relacionados ($p\text{-value} = 0.041 < 0.05$). De facto, parece haver uma tendência para que a estimulação gustativa com ácido málico tenha uma maior percentagem de valores de pH salivar inferior a 5,5. Todos os resultados estão detalhados na tabela 81.

Análise	pH < 4.5 por mais de 1 minuto		pH < 5.5 por mais de 1 minuto	
	Valor	Significância assintótica (bilateral)	Valor	Significância assintótica (bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	0.618 ^a	0.432	5.886 ^b	0.015
Correção de continuidade	0.236	0.627	4.168	0.041*
Razão de verossimilhança	0.619	0.431	6.448	0.110
Associação linear por linear	0.607	0.436	5.773	0.016
N.º de casos válidos	52		52	

Tabela 81 - Análise estatística da relação entre o número de eventos com pH inferior a 4,5 e 5,5 e o ácido administrado para a estimulação da secreção salivar.

(*existem diferenças estatisticamente significativas, $p\text{-value} < 0.05$)

a. 0 células (0,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 7,69.

b. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 3,85.

VI.2.5.4. Comparação do pH nos diferentes fluxos salivares

Os principais resultados da análise do pH dos fluxos salivares obtidos pelos diferentes métodos surgem na tabela 82. Já os gráficos comparativos estão nas figuras 69 e 70.

ANÁLISE DESCRITIVA		pH DO FLUXO SALIVAR NÃO ESTIMULADO (Visita 1)	pH DOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS		
			MECANICAMENTE (Visita 1)	GUSTATIVAMENTE (Visita 2 ou 4)	
				Ácido Málico	Ácido Cítrico
Média		6.785	5.304	5.022	5.585
IC 95%	Limite Inferior	6.558	4.767	4.701	5.074
	Limite Superior	7.012	5.842	5.344	6.097
Mediana		6.670	5.420	5.050	6.080
Desvio Padrão		0.499	1.009	0.812	1.129
Mínimo		5.930	2.290	3.690	3.230
Máximo		7.890	6.620	6.550	7.090
Amplitude		1.960	4.330	2.860	3.860
Amplitude Interquadril		0.570	1.128	1.070	2.225

Tabela 82 - Análise estatística descritiva do pH nos diferentes fluxos salivares.

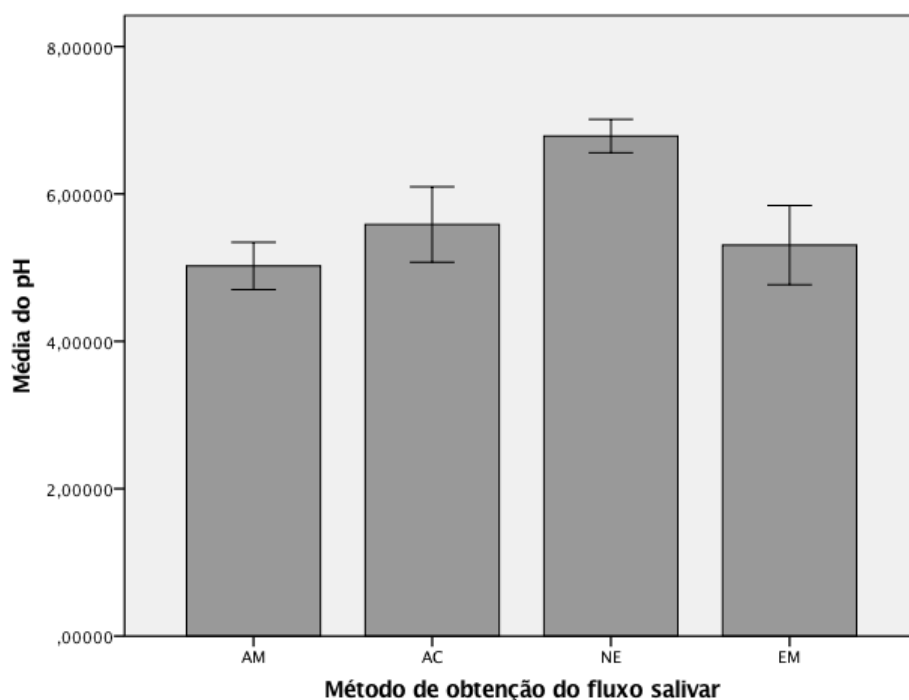


Figura 69 - Gráfico de barras com a média do pH nos diferentes fluxos salivares, com os respectivos intervalos de confiança (95%).

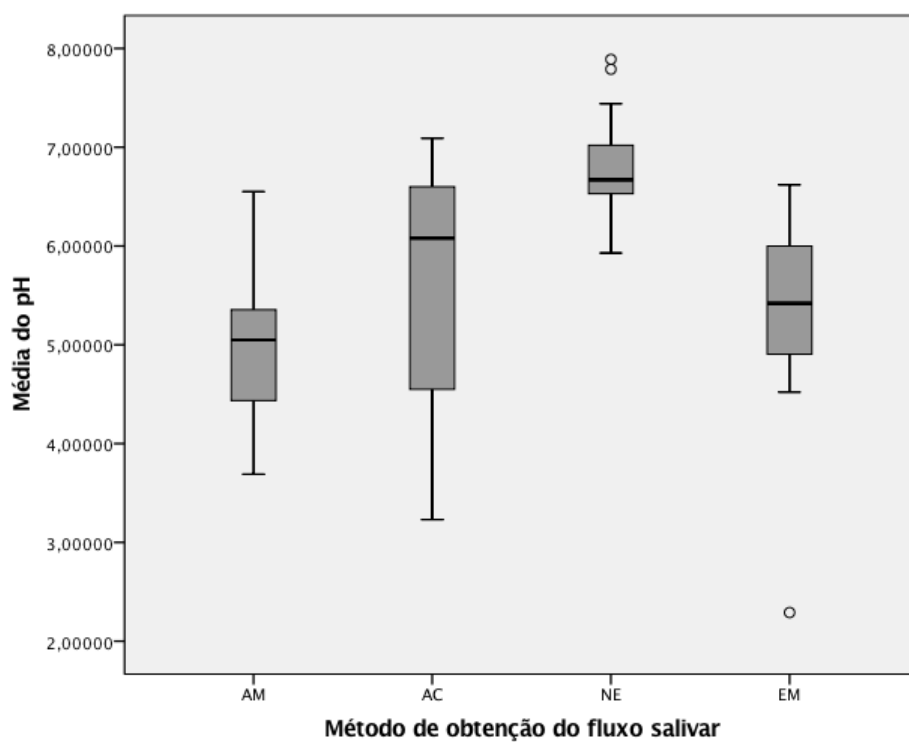


Figura 70 - Gráfico do tipo *boxplot* com a média do pH nos diferentes fluxos salivares.

Para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios do pH para cada um dos quatro fluxos salivares, recorreu-se ao teste de hipótese de Kruskal-Wallis para amostras independentes, já que os pressupostos do ANOVA não foram verificados. Este teste resultou num $p\text{-value} = 0.000 < 0.05$, o que leva a rejeitar a hipótese nula. Ou seja, existem diferenças significativas entre o pH dos vários fluxos.

Analisando as comparações par a par, verifica-se que as diferenças significativas estão entre o pH do fluxo salivar basal e o pH de todos os fluxos estimulados, sendo que, em média, o pH do primeiro é significativamente superior a todos os outros ($p\text{-value} = 0.000$, 0.000 ou 0.003 , respetivamente para o fluxo estimulado mecanicamente, gustativamente com o ácido málico e com o ácido cítrico). Comparando apenas o pH dos fluxos estimulados gustativamente com os ácidos málico e cítrico, obtém-se um $p\text{-value} = 0.177$, pelo que não existem diferenças estatisticamente significativas. A comparação do fluxo estimulado mecanicamente com os fluxos estimulados gustativamente com os dois ácidos também não revela diferenças significativas ($p\text{-value} = 1.000$). Todos os resultados desta análise estatística estão sumariados na tabela 83.

Análise Par a Par	Estatística de Teste	Erro Padrão	Erro Estatística de Teste	Significância	Significância ajustada
FSEGAM FSEM	-6.306	8.151	-0.774	0.439	1.000
FSEGAM FSEGAC	-15.616	7.171	-2.178	0.029	0.177
FSEGAM FSNE	-42.532	7.517	-5.658	0.000	0.000*
FSEM FSEGAC	9.310	8.271	1.126	0.260	1.000
FSEM FSNE	36.226	8.573	4.226	0.000	0.000*
FSEGAC FSNE	-26.916	7.647	-3.520	0.000	0.003*

Tabela 83 - Análise estatística comparativa do pH nos diferentes fluxos salivares.

(*existem diferenças significativas entre FSNE e todos os restantes fluxos, $p\text{-value} < 0.05$)

VI.2.6. Liberação de flúor na saliva

De acordo com o desenho experimental do ensaio clínico, nas visitas 2 e 4 foi medida a presença (em mg) e concentração (em ppm) de flúor nos fluxos salivares basal e estimulado gustativamente para ambos os ácidos testados.

VI.2.6.1. Flúor no fluxo salivar basal

No fluxo salivar basal ou não estimulado foi obtida uma média de 0,00096 ($\pm 0,00099$) mg de flúor, nas sialometrias realizadas na visita 2. Já nas consultas da visita 4, a média de flúor presente no fluxo salivar em repouso foi de 0,00071 ($\pm 0,00121$) mg.

Em relação à concentração deste elemento na saliva, obteve-se uma média de 0,42678 ($\pm 0,46791$) ppm e de 0,36892 ($\pm 0,97547$) ppm, para cada uma das visitas, respetivamente. Todos os resultados, incluindo os valores mínimos e máximos, são apresentados na tabela 84.

FLÚOR NO FLUXO SALIVAR BASAL	Visita 2		Visita 4	
	Total libertado (mg)	Concentração (ppm)	Total libertado (mg)	Concentração (ppm)
Média	0.00096	0.42678	0.00071	0.36892
Desvio Padrão	0.00099	0.46791	0.00121	0.97547
Mínimo	0.00000	0.01400	0.00000	0.00000
Máximo	0.00330	1.46550	0.00379	3.57700

Tabela 84 - Presença de flúor no fluxo salivar não estimulado.

VI.2.6.2. Flúor no fluxo salivar estimulado gustativamente

Nos fluxos salivares estimulados gustativamente através da exposição aos ácidos málico e cítrico foi determinada a libertação total de flúor, bem como a sua concentração. Obteve-se uma média de 0,128 ($\pm 0,076$) mg de flúor nas sialometrias estimuladas quimicamente com o ácido málico. Já com a administração do ácido cítrico, a média de flúor presente no fluxo salivar foi de 0,001 ($\pm 0,001$) mg.

Relativamente à concentração deste elemento na saliva, registou-se uma média de 12,919 ($\pm 7,598$) ppm e de 0,194 ($\pm 0,171$), para cada uma das visitas, respetivamente. Todos os resultados, incluindo os valores mínimos e máximos, são apresentados na tabela 85. Já os gráficos surgem nas figuras 71, 72, 73 e 74.

A aplicação do teste T para amostras independentes resulta num $p\text{-value} = 0.000 < 0.05$. Assim, existem diferenças significativas entre a média do flúor total libertado nos dois fluxos salivares, sendo significativamente superior na secreção estimulada com o ácido málico. Foram obtidos exatamente os mesmos resultados para a concentração de flúor.

FLÚOR NOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE				
Variável	Análise		Ácido Málico	Ácido Cítrico
Flúor total libertado (mg)	Média		0.128	0.001
	IC 95%	Limite Inferior	0.089	0.000
		Limite Superior	0.167	0.002
	Desvio Padrão		0.076	0.001
	Mínimo / Máximo		0.004 / 0.242	0.000 / 0.005
Concentração de flúor (ppm)	Média		12.919	0.194
	IC 95%	Limite Inferior	9.013	0.103
		Limite Superior	16.825	0.286
	Desvio Padrão		7.598	0.171
	Mínimo / Máximo		3.118 / 29.121	0.008 / 0.539

Tabela 85 - Análise estatística descritiva da média do flúor total libertado e da sua concentração nos fluxos salivares estimulados gustativamente, para ambos os ácidos.

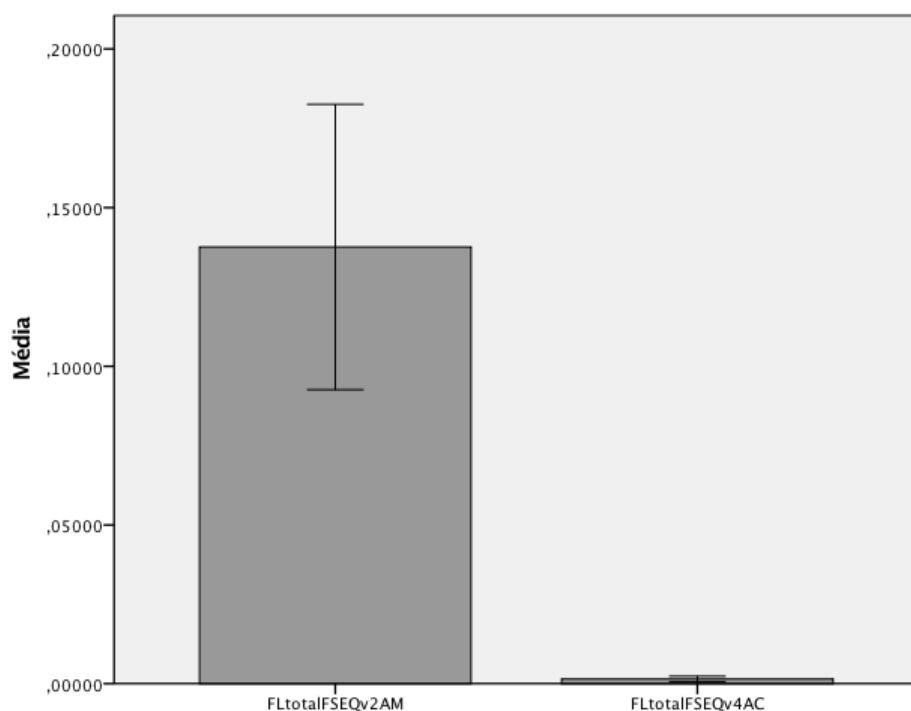


Figura 71 - Gráfico de barras com a média do flúor total libertado na saliva, expressa em mg, com os respetivos intervalos de confiança (95%).

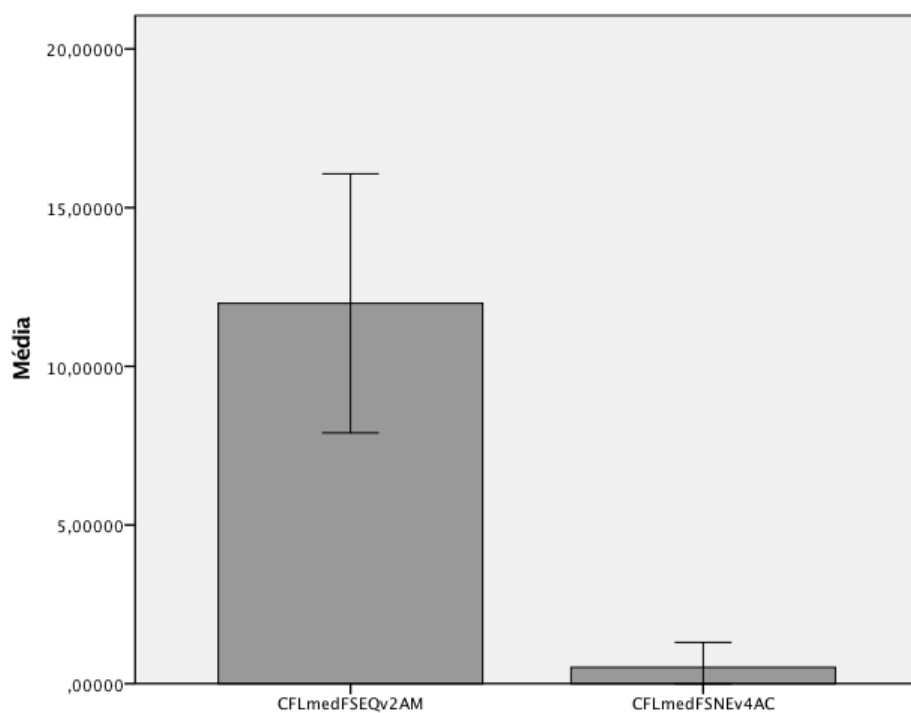


Figura 72 - Gráfico de barras com a média da concentração de flúor na saliva, expressa em ppm, com os respetivos intervalos de confiança (95%).

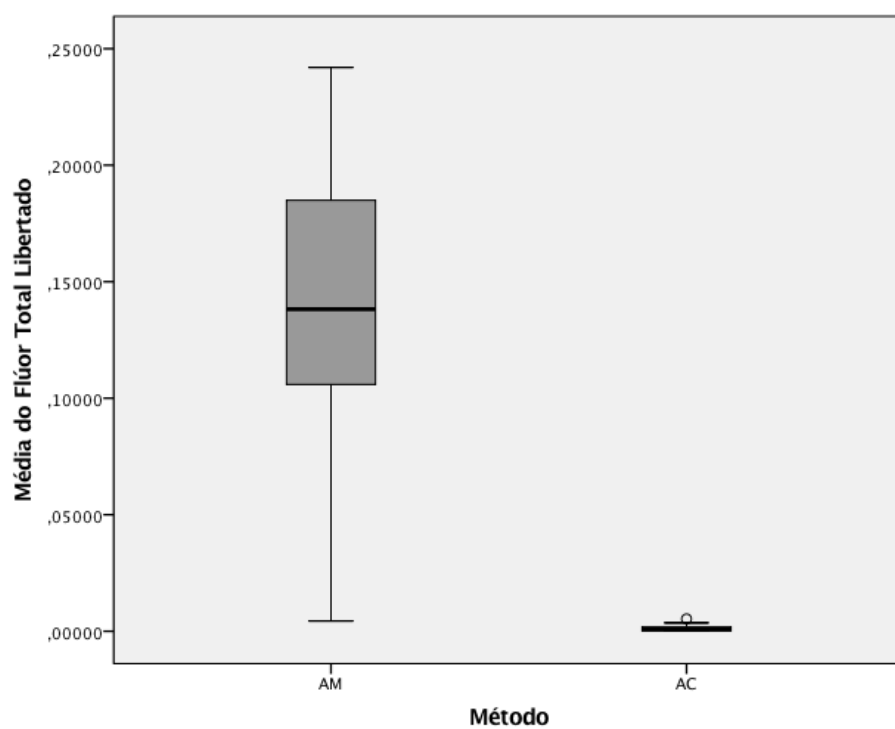


Figura 73 - Gráfico do tipo *boxplot* com a média do flúor total libertado na saliva, expressa em mg.

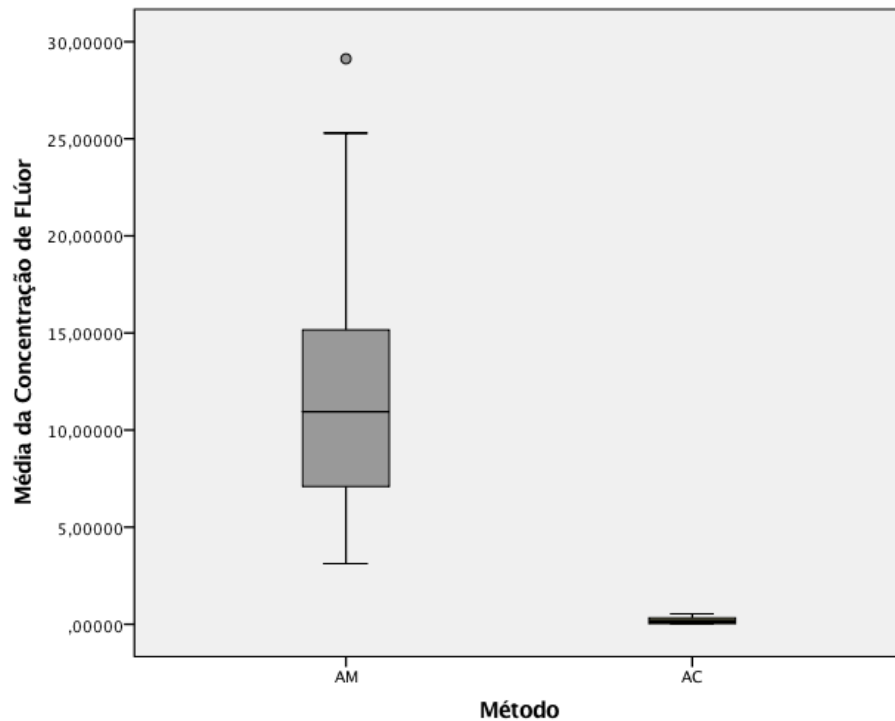


Figura 74 - Gráfico do tipo *boxplot* com a média da concentração de flúor na saliva, expressa em ppm.

A análise da quantidade de flúor libertado na saliva e da sua concentração, também foi estabelecida para cada um dos instantes temporais definidos no protocolo experimental (4, 8, 10, 15 e 20 minutos). Os resultados estão detalhados nas tabelas 86 e 87, bem como nas figuras 75 e 76.

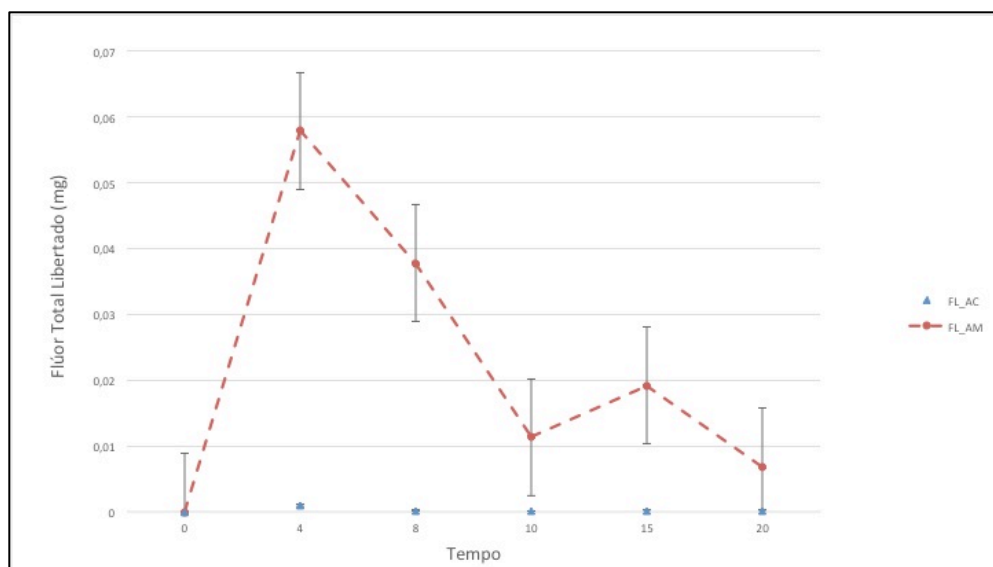


Figura 75 - Gráfico com a média do flúor libertado na saliva ao longo do tempo de estimulação gustativa, expressa em mg.

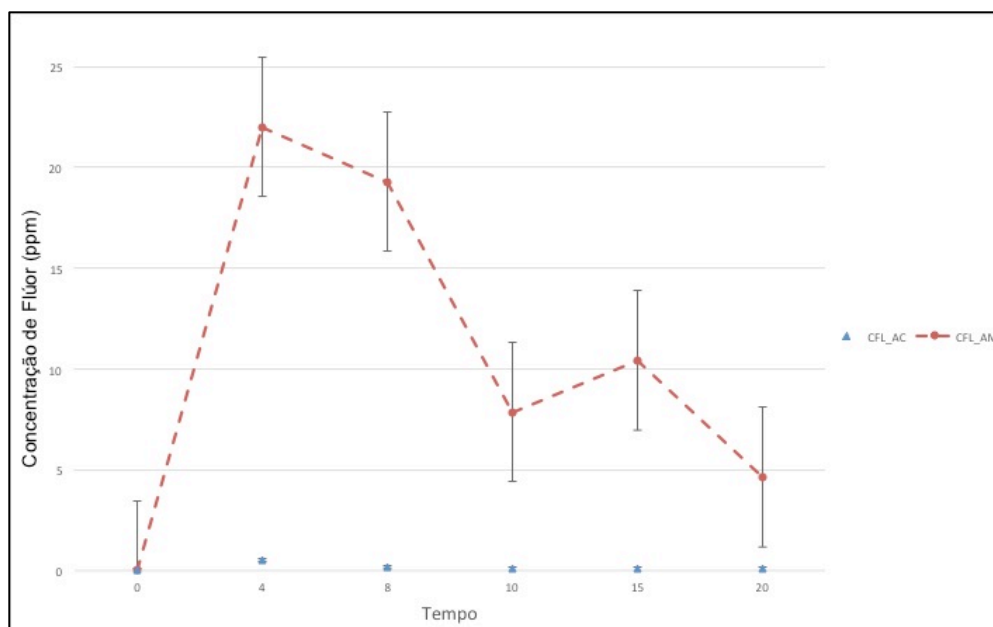


Figura 76 - Gráfico com a média da concentração de flúor na saliva ao longo do tempo de estimulação gustativa, expressa em ppm.

FLÚOR TOTAL LIBERTADO NOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE				
Tempo	Análise		Ácido Málico	Ácido Cítrico
4 minutos	Média		0.058	0.001
	IC 95%	Limite Inferior	0.024	0.001
		Limite Superior	0.092	0.017
	Desvio Padrão		0.063	0.001
	Mínimo / Máximo		0.000 / 0.213	0.000 / 0.005
8 minutos	Média		0.038	0.000
	IC 95%	Limite Inferior	0.025	0.000
		Limite Superior	0.050	0.000
	Desvio Padrão		0.024	0.000
	Mínimo / Máximo		0.002 / 0.084	0.000 / 0.001
10 minutos	Média		0.011	0.000
	IC 95%	Limite Inferior	0.003	0.000
		Limite Superior	0.019	0.000
	Desvio Padrão		0.015	0.000
	Mínimo / Máximo		0.000 / 0.048	0.000 / 0.000
15 minutos	Média		0.019	0.000
	IC 95%	Limite Inferior	0.005	0.000
		Limite Superior	0.034	0.000
	Desvio Padrão		0.027	0.000
	Mínimo / Máximo		0.000 / 0.099	0.000 / 0.000
20 minutos	Média		0.007	0.000
	IC 95%	Limite Inferior	0.001	0.000
		Limite Superior	0.012	0.000
	Desvio Padrão		0.011	0.000
	Mínimo / Máximo		0.000 / 0.034	0.000 / 0.000

Tabela 86 - Análise estatística descritiva da média do flúor total libertado nos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, expressa em mg.

CONCENTRAÇÃO DE FLUÓR NOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE				
Tempo	Análise		Ácido Máfico	Ácido Cítrico
4 minutos	Média		22.002	0.490
	IC 95%	Limite Inferior	11.430	0.139
		Limite Superior	32.575	0.841
	Desvio Padrão		19.841	0.634
	Mínimo / Máximo		0.000 / 70.315	0.010 / 2.191
8 minutos	Média		19.287	0.192
	IC 95%	Limite Inferior	12.801	0.077
		Limite Superior	25.773	0.307
	Desvio Padrão		12.615	0.216
	Mínimo / Máximo		4.480 / 50.820	0.000 / 0.699
10 minutos	Média		7.867	0.113
	IC 95%	Limite Inferior	4.628	0.044
		Limite Superior	11.106	0.183
	Desvio Padrão		06.078	0.121
	Mínimo / Máximo		0.363 / 22.215	0.000 / 0.381
15 minutos	Média		10.430	0.071
	IC 95%	Limite Inferior	2.506	0.025
		Limite Superior	18.355	0.118
	Desvio Padrão		14.871	0.0771
	Mínimo / Máximo		0.014 / 59.490	0.000 / 0.256
20 minutos	Média		4.637	0.071
	IC 95%	Limite Inferior	1.674	0.023
		Limite Superior	7.600	0.119
	Desvio Padrão		5.763	0.079
	Mínimo / Máximo		0.000 / 19.085	0.000 / 0.272

Tabela 87 - Análise estatística descritiva da média da concentração de flúor nos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, expressa em ppm.

Para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas, para cada instante temporal, entre o flúor total libertado (em mg) nos fluxos salivares gustativos obtidos através da estimulação com os dois ácidos, foi aplicado o teste T Student ou, em alternativa, o teste não paramétrico Mann-Whitney, dependendo da normalidade das variáveis. Registaram-se diferenças estatisticamente significativas para todos os minutos (4, 8, 10, 15 e 20). Assim, em todos os momentos avaliados, a média da quantidade de flúor total libertado no fluxo salivar estimulado gustativamente com o ácido málico foi significativamente superior à verificada com o ácido cítrico.

O mesmo exercício foi realizado para a verificação de existência de diferenças estatisticamente significativas, para cada instante temporal, entre a concentração de flúor (em ppm) nos fluxos salivares gustativos obtidos através da estimulação com os dois ácidos. Uma vez mais, foram registadas diferenças estatisticamente significativas para todos os minutos (4, 8, 10, 15 e 20). Conclui-se, portanto, que em todos os momentos avaliados, a média da concentração de flúor no fluxo salivar estimulado gustativamente com o ácido málico foi significativamente superior à verificada com o ácido cítrico. Todos os resultados estão detalhados na tabela 88.

COMPARAÇÃO DO FLÚOR TOTAL LIBERTADO NOS FLUXOS SALIVARES ESTIMULADOS GUSTATIVAMENTE		
Tempo	Flúor total libertado	Concentração de flúor
	Significância	
4 minutos	<i>p-value</i> = 0.001 (<0.05)*	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*
8 minutos	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*
10 minutos	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*
15 minutos	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*
20 minutos	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*	<i>p-value</i> = 0.000 (<0.05)*

Tabela 88 - Análise estatística comparativa do flúor total libertado e da sua concentração nos fluxos salivares estimulados gustativamente com os dois ácidos.

(*existem diferenças estatisticamente significativas para todos os tempos, *p-value* < 0.05)

VI.2.6.3. Relação entre flúor e pH no fluxo salivar estimulado gustativamente

Finalmente, foi analisada a variação concomitante do pH salivar e da concentração de flúor ao longo do tempo em que decorreu a estimulação gustativa com ambos os ácidos, cujos resultados são apresentados nas figuras 77 e 78.

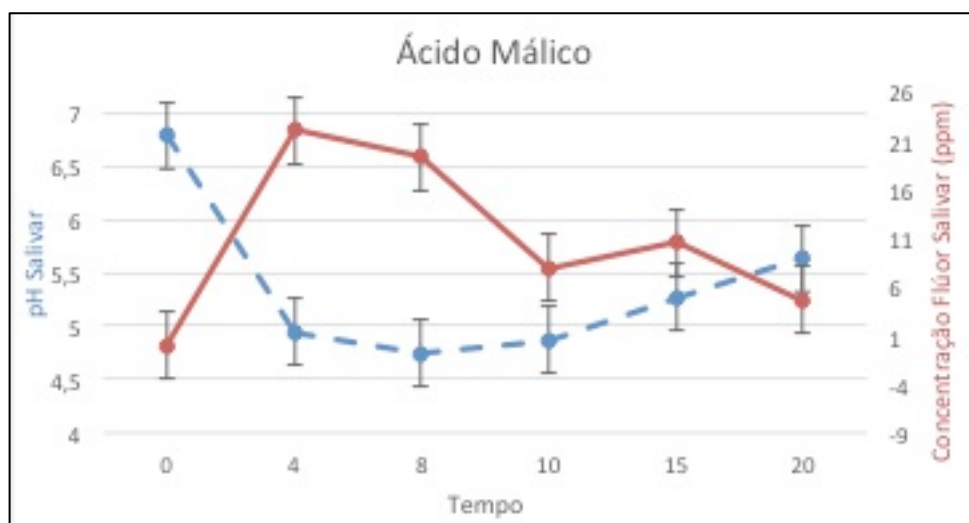


Figura 77 - Gráfico com a variação do pH salivar e da concentração de flúor ao longo do tempo na estimulação gustativa com ácido málico.

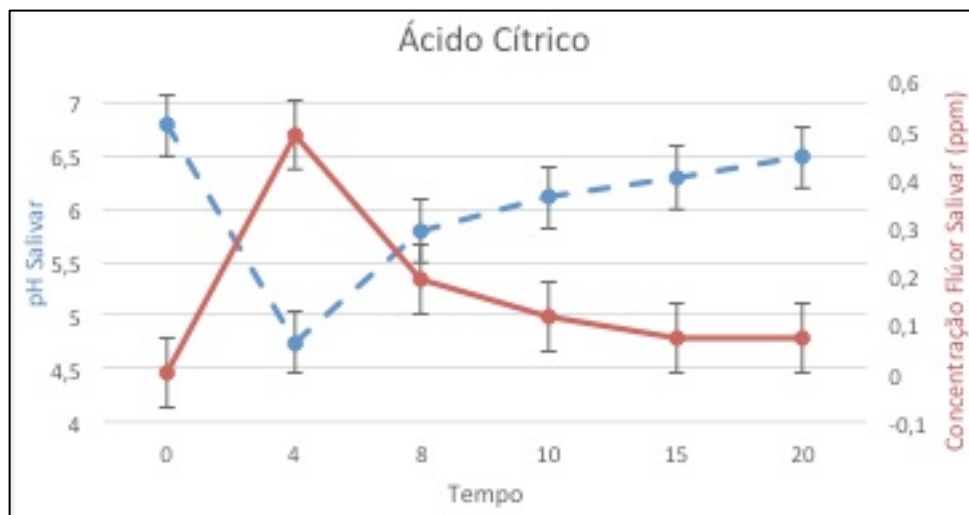


Figura 78 - Gráfico com a variação do pH salivar e da concentração de flúor ao longo do tempo na estimulação gustativa com ácido cítrico.

VI.2.7. Outras variáveis

Para todos os participantes foram registadas informações de natureza pessoal ou social, designadamente a situação profissional, o estado civil, a qualificação académica e o contexto de residência. Foi também avaliada a necessidade de tratamento periodontal e a presença de próteses removíveis na amostra. Um modelo univariado linear geral foi realizado para determinar o contributo destas possíveis variáveis explanatórias para os diversos desfechos: fluxos salivares estimulados gustativamente com ambos os ácidos e variação na pontuação dos questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida. Para as variáveis com 3 grupos, usou-se o teste de Kruskal-Wallis para verificar se os resultados dos fluxos salivares e dos questionários eram influenciados por estas variáveis. Para as variáveis com 2 grupos, usou-se o teste T Student ou, se não se verificasse normalidade, usou-se o teste de Mann-Whitney (nível de significância = 0.05). Todos os resultados estão detalhados na tabela 89.

Com exceção do estado civil, nenhuma outra variável influenciou a secreção salivar nem as pontuações dos questionários, após a administração do ácido málico ou cítrico. Relativamente ao estado civil, foram identificadas interações significativas com o fluxo salivar estimulado gustativamente e com o *oral health impact profile* (OHIP-14), após exposição ao ácido málico.

Analisando os resultados par a par, verifica-se que existem diferenças significativas no fluxo estimulado em com ácido málico entre divorciados e solteiros, sendo que, em média, os indivíduos solteiros têm maior fluxo salivar do que os divorciados ($p\text{-value} = 0.015, < 0.05$). Verifica-se ainda que existem diferenças significativas na variação da pontuação do OHIP-14 após o uso do agente contendo ácido málico entre casados e solteiros, bem como entre casados e divorciados sendo que, em média, os casados têm uma variação no total do OHIP-14 significativamente superior aos solteiros ($p\text{-value} = 0.022, < 0.05$) e aos divorciados ($p\text{-value} = 0.042, < 0.05$). Todos os resultados estão detalhados na tabela 90.

Variável	Significância (<i>p-value</i>)									
	FSEG		Δ SXI		Δ GRIXQ		Δ ODMQ		Δ OHIP	
	AM	AC	AM	AC	AM	AC	AM	AC	AM	AC
<i>Situação profissional</i>	.975	.750	.128	.398	.337	.646	.902	.224	.212	.886
<i>Estado civil</i>	.017*	.520	.569	.413	.082	.170	.419	.947	.004*	.314
<i>Qualificação acadêmica</i>	.416	.252	.862	.477	.671	.530	.114	.113	.278	.249
<i>Detentor de residência própria</i>	.183	.152	.499	.822	.439	.885	.918	.148	.323	.070
<i>Portador de prótese removível</i>	.138	.236	.877	.231	.176	.263	.717	.437	.070	.385
<i>Necessidade de trat. periodontal</i>	.939	.758	.309	.073	.449	.369	.090	.595	.442	.313

Tabela 89 - Efeito de variáveis preditivas nas fluxos salivares estimulados gustativamente com ambos os ácidos, bem como na variação das pontuações dos questionários.

(*existem diferenças estatisticamente significativas, *p-value* < 0.05)

Análise Par a Par		Estatística de Teste	Erro Padrão	Erro Est. Teste	Significância	Significância ajustada
FSEG com ácido málico	Divorciado Casado	5.899	3.565	1.655	0.098	0.294
	Divorciado Solteiro	15.429	5.477	2.817	0.005	0.015*
	Casado Solteiro	9.529	4.971	1.917	0.055	0.166
OHIP-14 após ácido málico	Solteiro Divorciado	-4.500	5.454	-0.825	0.409	1.000
	Solteiro Casado	-13.235	4.949	-2.674	0.007	0.022*
	Divorciado Casado	8.735	3.549	2.461	0.014	0.042*

Tabela 90- Análise estatística comparativa par a par da influência do estado civil no fluxo salivar estimulado com ácido málico e na pontuação do OHIP-14.

(*existem diferenças estatisticamente significativas, *p-value* < 0.05)

Por fim, foi também analisada a influência nos desfechos de variáveis demográficas, como o gênero e idade, bem como de características da doença ou tratamento oncológico, especificamente a histologia e localização do tumor, a modalidade terapêutica, a técnica de radioterapia e o tempo decorrido desde a sua conclusão. Para tal, foi construída uma grelha de análise dicotômica, cujos resultados estão detalhados na tabela 91.

Variável		Frequência	Porcentagem
Gênero	Masculino	19	70.4
	Feminino	8	29.6
Idade	40-55 anos	12	44.4
	56-75 anos	15	55.6
Histologia do tumor	Carc. pavimentocelular	22	81.5
	Outras	5	18.5
Localização do tumor	Cavidade oral	17	63.0
	Outras	10	37.0
Modalidade terapêutica	Cirurgia + Radioterapia	18	66.7
	Outras	9	33.3
Técnica de radioterapia	Convencional	26	96.3
	RT intensidade modulada	1	3.7
Tempo decorrido desde a RT	< 6 meses	21	77.8
	> 6 meses	6	22.2

Tabela 91 - Frequência e porcentagem dos resultados da análise dicotômica das variáveis demográficas e relacionadas com a doença ou tratamento oncológico.

Para esta análise de correlação estatística foi usado o teste T Student ou, na ausência de normalidade, o teste de Mann-Whitney (nível de significância = 0.05).

Em relação ao género, para os fluxos estimulados gustativamente com o ácido málico ou com o ácido cítrico, em média, os homens apresentam valores significativamente superiores ($p\text{-value} = 0.026 < 0.05$ e $p\text{-value} = 0.049 < 0.05$, respetivamente). Para a pontuação total do ODMQ duas semanas depois da exposição ao ácido cítrico, em média, os homens apresentam valores significativamente inferiores ($p\text{-value} = 0.017 < 0.05$).

Relativamente à idade, para o fluxo salivar obtido após estimulação com o ácido málico, em média, quem tem mais de 56 anos apresenta valores significativamente inferiores ($p\text{-value} = 0.037 < 0.05$).

Finalmente, no que diz respeito ao tempo decorrido desde a conclusão da radioterapia, para a pontuação total do SXI para o grupo do ácido málico, em média, quem fez tratamento há menos de 6 meses apresenta valores significativamente superiores ($p\text{-value} = 0.047 < 0.05$).

Os resultados significativos estão detalhados na tabela 92. Para todas as restantes variáveis, não houve significância estatística.

	Variável	Significância ($p\text{-value}$)
Género (Masculino)	<i>FSEQ Ácido Málico (>)</i>	$p\text{-value} = 0.026 (<0.05)^*$
	<i>FSEQ Ácido Cítrico (>)</i>	$p\text{-value} = 0.049 (<0.05)^*$
	<i>ODMQ Ácido Cítrico (<)</i>	$p\text{-value} = 0.017 (<0.05)^*$
Idade (> 56 anos)	<i>FSEQ Ácido Málico (<)</i>	$p\text{-value} = 0.037 (<0.05)^*$
Tempo desde a RT (< 6 meses)	<i>SXI Ácido Málico (>)</i>	$p\text{-value} = 0.047 (<0.05)^*$

Tabela 92 - Efeito das variáveis demográficas e relacionadas com a doença ou tratamento oncológico nos fluxos salivares estimulados gustativamente com ambos os ácidos, bem como na variação da pontuação dos questionários.

(*existem diferenças estatisticamente significativas, $p\text{-value} < 0.05$)

VI.3. DISCUSSÃO

Os agonistas muscarínicos, como a pilocarpina, são sialogogos de ação central, dada a sua atividade parassimpatomimética com repercussão glandular. Por isso, têm sido usados como agentes de primeira escolha na abordagem dos casos mais severos de hipossalialia e xerostomia. No entanto, estes fármacos apresentam importantes efeitos secundários sistémicos e interações medicamentosas que podem limitar o seu uso em diversas situações clínicas (Davies e Thompson, 2015). Deste modo, foram desenvolvidos métodos alternativos para aumentar a secreção salivar e a lubrificação oral, com menos reações adversas e melhor rácio custo/benefício (Furness e col., 2011; Jensen e col., 2010b).

Os estimulantes gustativos da secreção salivar (EGSS), como os agentes ácidos presentes em produtos comercialmente disponíveis ou obtidos em soluções personalizadas, têm sido largamente utilizados por muitos doentes com hipofunção das glândulas salivares. Estudos publicados pelo Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO) da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), sugerem que estes ácidos fracos são eficazes, sobretudo nos casos com alguma reserva glandular funcionante (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011). Contudo, apesar de vários ensaios clínicos terem investigado a efetividade destes produtos no aumento da secreção salivar, muito pouco é conhecido sobre os seus efeitos na severidade da xerostomia percecionada pelo doente ou na qualidade de vida relacionada com a saúde oral (Thomson e col., 2006a; Niklander e col., 2017). Por isso, este ensaio clínico teve um foco particular na aferição dos resultados relacionados com os doentes (*patient related outcomes* - PROs), através da aplicação de questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida.

As características demográficas da amostra estudada neste ensaio clínico estão de acordo com os dados epidemiológicos encontrados no último registo oncológico nacional (RORENO, 2010). De facto, o cancro oral afeta, predominantemente, homens acima da quinta década de vida. Na nossa amostra, 70,4% dos participantes eram do género masculino e 55,6% tinham mais de 56 anos. O carcinoma pavimentocelular foi a entidade histológica presente em 81,5% dos casos e a localização preferencial do tumor foi a cavidade oral, em 63,0% dos doentes. A modalidade terapêutica mais utilizada foi a

cirurgia coadjuvada pela radioterapia, em 66,7% dos pacientes, tendo sido escolhida a técnica de RT convencional em 96,3%. Em 77,8% dos participantes no estudo, a conclusão da radioterapia aconteceu há menos de 6 meses.

Neste ensaio clínico foram comparados dois estimulantes gustativos da secreção salivar: um tradicional, à base de ácido cítrico, sob a forma de colutório, obtido através de preparação por receita magistral e disponibilizado pelos serviços farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia de Lisboa aos doentes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço; outro inovador, contendo ácido málico, xilitol e flúor, sob a forma de comprimido, comercialmente disponível (Xeros[®]). Aos participantes neste estudo foram ainda entregues outros produtos que integram este novo sistema, incluindo a pasta dentífrica, o gel e o colutório, embora em nenhuma destas apresentações esteja contido o ácido málico. A composição exata dos dois produtos encontra-se em anexo (*vide* anexos VIa e VIb).

Secreção salivar

Os fluxos salivares estimulados gustativamente médios foram de 0,349 e 0,220 ml.min⁻¹ para os ácidos málico e cítrico, respetivamente. No entanto, apesar dos valores mais elevados para o novo estimulante salivar, não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois agentes testados (*p-value* = 0.718). Estes dados são semelhantes aos encontrados noutros estudos anteriormente publicados (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011; Cruz e col., 2014).

Numa análise parcial para cada instante temporal da sialometria estimulada quimicamente, verifica-se que os fluxos obtidos através da estimulação com ácido málico são superiores aos do ácido cítrico para todos os minutos. Porém, apenas existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois produtos aos 8, 10 e 15 minutos (*p-value* = 0.004, 0.016 e 0.050, respetivamente), excluindo-se, portanto, os 4 e 20 minutos.

Outro dado relevante decorre da comparação entre os diferentes fluxos salivares estimulados, tendo sido registado o valor mais elevado para a estimulação mecânica, com recurso à mastigação de um cubo de parafina, exatamente 0,388 ml.min⁻¹, ainda que as

diferenças não tenham sido estatisticamente significativas ($p\text{-value} = 0.883$ e 1.000 , respetivamente para os ácidos málico e cítrico).

As únicas diferenças estatisticamente significativas encontradas dizem respeito à comparação entre o fluxo basal e o fluxo estimulado gustativamente com a exposição ao ácido málico ($p\text{-value} = 0.011$), sendo significativamente superior no segundo caso.

Note-se que, neste ensaio clínico, foram comparados ácidos disponíveis em diferentes apresentações (comprimido e colutório), pelo que, adicionalmente à estimulação química inerente à presença do ácido málico, poderá ter-se verificado alguma estimulação mecânica concomitante, decorrente do ato de sucção para a dissolução do comprimido, inexistente no colutório com ácido cítrico.

Severidade da xerostomia e das alterações orais

Como discutido anteriormente, as alterações ou condições experienciadas pelos doentes com dimensão predominantemente subjetiva, não podem ser corretamente avaliadas sem recurso a questionários de saúde. Estes constituem ferramentas úteis para o registo e aferição das queixas e autoperceções dos doentes de uma forma rigorosa, objetiva e reprodutível (Slade, 1997; Thomson e col., 1999a).

Por isso, a aferição dos resultados relacionados com os doentes (*patient related outcomes* - PROs), assumiu um papel muito relevante na avaliação da efetividade dos estimulantes salivares neste ensaio clínico, através da aplicação de questionários de xerostomia e de qualidade de vida. Assim, para além da análise da capacidade secretória, foi também aferida a severidade da xerostomia, antes e depois da exposição a cada agente, medida com o auxílio do *summated xerostomia inventory* (SXI) e do *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire* (GRIXQ). Foi ainda administrado o *objective dry mouth questionnaire* (ODMQ), para registo das alterações da cavidade oral.

A pontuação do *summated xerostomia inventory* duas semanas após a exposição aos agentes estimulantes foi inferior à inicialmente obtida, o que traduz uma redução da severidade da xerostomia. No entanto, a variação do total médio do questionário foi maior para o ácido málico do que para o ácido cítrico, $-0,93$ e $-0,26$ respetivamente. Para além

disso, os resultados apenas foram estatisticamente significativos para o novo produto testado ($p\text{-value} = 0.006$ e 0.673 , respetivamente).

Tal como referido previamente nos materiais e métodos, a investigação científica baseada na avaliação de resultados relacionados com o doente não se pode basear numa simples expressão de pontuações agregadas, pelo que a determinação de diferenças estatisticamente significativas é insuficiente para a descrição e interpretação dos desfechos obtidos. Por isso, alterações na distribuição das pontuações, o tamanho do efeito (*effect size* - ES) calculado através da equação Glass Δ (Fan e Konold, 2010; Ialongo, 2016), a média da resposta padronizada (*standardized response mean* - SRM) e o erro padrão de medição (*standard error of measurement* - SEM) foram calculados de acordo com as recomendações da literatura publicada nesta área (Tsakos e col., 2012). O ES e o SRM foram considerados pequenos ($<0,3$), moderados ($0,3\text{--}0,8$) ou amplos ($\geq 0,8$).

Deste modo, analisando os resultados do *summated xerostomia inventory*, verificamos que os valores absolutos do tamanho do efeito ($0,342$) e da média da resposta padronizada ($0,585$) foram moderados para o ácido málico. Já para o ácido cítrico, ambos os valores foram inferiores a $0,3$, sendo, por isso, considerados pequenos ($0,122$ e $0,082$, respetivamente).

Por outro lado, a análise da percentagem de doentes que melhorou com o ácido málico, isto é, cuja pontuação do SXI baixou duas semanas depois, foi superior (67%), comparativamente com o ácido cítrico (33%).

Em relação ao *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire*, a sua pontuação duas semanas após a exposição aos agentes estimulantes também foi inferior à obtida inicialmente, traduzindo uma redução da intensidade da xerostomia. A variação do total médio do questionário foi semelhante para o ácido málico e para o ácido cítrico, $-2,93$ e $-2,70$, respetivamente. Os resultados foram estatisticamente significativos para ambos os produtos testados ($p\text{-value} = 0.009$ e 0.026 , respetivamente).

Neste caso, contrariamente ao que se verificou com o SXI, todos os valores absolutos do tamanho do efeito e da média da resposta padronizada encontram-se entre $0,3$ e $0,8$, sendo, por isso, moderados. A análise da percentagem de doentes que melhorou após a exposição ao agente estimulante foi exatamente igual para os dois ácidos (63%).

Por fim, o *objective dry mouth questionnaire* foi utilizado para registar objetivamente as alterações da cavidade oral encontradas pelo clínico. Tal com aconteceu com o SXI e GRIXQ, duas semanas após a exposição ao agentes estimulantes, também a pontuação do ODMQ foi inferior à que se obteve previamente, refletindo uma melhoria. No entanto, a variação do total médio do questionário foi maior para o ácido málico do que para o ácido cítrico, -0,30 e -0,19, respetivamente, embora nenhum destes resultados se tenha mostrado estatisticamente significativo ($p\text{-value} = 0.311$ e 0.525 , respetivamente).

Neste caso, contrariamente ao que se verificou com o SXI e GRIXQ, todos os valores absolutos do tamanho do efeito e da média da resposta padronizada encontram-se abaixo de 0,3 sendo, por isso, considerados pequenos. Com ambos os ácidos, a maioria dos participantes não revelou melhoria nem agravamento da sua condição oral.

Qualidade de vida dos doentes

A saúde oral não pode ser dissociada da saúde geral e é essencial para a qualidade de vida de um indivíduo (Petersen, 2003). O conceito de qualidade de vida relacionada com a saúde oral (QdVRSO) refere-se às autoperceções especificamente ligadas à sua condição oral e inclui os impactos funcionais, sociais e psicológicos das doenças da cavidade oral no bem-estar do paciente, numa avaliação multidimensional (Locker, 1997).

Para avaliação do impacto da saúde oral na qualidade de vida dos doentes foi administrado o *oral health impact profile* (OHIP-14). Duas semanas após a exposição aos agentes estimulantes, a pontuação do OHIP-14 foi inferior à que se obteve inicialmente, o que traduz uma melhoria da qualidade de vida dos doentes. A variação do total médio do questionário foi semelhante para o ácido málico e para o ácido cítrico, -2,00 e -2,29 respetivamente. No entanto, os resultados não foram estatisticamente significativos para nenhum dos produtos testados ($p\text{-value} = 0.149$ e 0.240 , respetivamente).

Fazendo uma análise das diferentes dimensões avaliadas pelo questionário, verificamos que apenas existem diferenças estatisticamente significativas para o domínio da incapacidade psicológica após a exposição ao ácido cítrico, com uma redução de 0,67 da pontuação total ($p\text{-value} = 0.024$).

De um modo geral, os valores absolutos do tamanho do efeito e da média da resposta padronizada encontram-se abaixo de 0,3 sendo, por isso, considerados pequenos.

Finalmente, a análise da percentagem de doentes que melhoraram com o ácido málico, isto é, cuja pontuação do OHIP-14 baixou duas semanas depois, foi superior (67%), comparativamente com o ácido cítrico (41%).

pH salivar

O pH médio do fluxo salivar estimulado gustativamente foi de 5,0 e 5,6 para os ácidos málico e cítrico, respetivamente. No entanto, apesar dos valores serem ligeiramente mais baixos para o novo estimulante salivar, não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois agentes testados ($p\text{-value} = 0.177$).

Numa análise parcial para cada instante temporal da sialometria estimulada quimicamente, verifica-se que os valores de pH do fluxo salivar obtido através da estimulação com ácido málico são inferiores aos do ácido cítrico para todos os tempos medidos, excepto para os 4 minutos. Mais, existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois produtos exatamente nos 8, 10, 15 e 20 minutos ($p\text{-value} = 0.002, 0.001, 0.003$ e 0.014 , respetivamente), excluindo-se, portanto, apenas os 4 minutos.

Note-se que o valor médio do pH salivar é sempre superior a 4,5 ao longo dos 20 minutos de estimulação, para ambos os ácidos. O valor mais baixo foi 4,743 registado para o ácido cítrico aos 4 minutos, seguido de 4,745 verificado aos 8 minutos para o ácido málico.

Outro aspeto relevante decorre da comparação do pH médio entre os diferentes fluxos salivares, tendo sido registado o valor mais baixo para a estimulação gustativa com ácido málico. As diferenças estatisticamente significativas encontradas dizem respeito à comparação entre o pH do fluxo basal e dos três fluxos estimulados, sendo que, em média, o pH do primeiro é significativamente superior ao de todos os outros ($p\text{-value} = 0.000, 0.000$ ou 0.003 , respetivamente para o fluxo estimulado mecanicamente, gustativamente com o ácido málico e com o ácido cítrico).

Estes dados diferem dos encontrados noutros estudos anteriormente publicados, nos quais o pH salivar do fluxo estimulado com ácido málico foi superior ao obtido para o ácido cítrico (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011; Cruz e col., 2014). No entanto, a intervenção de controlo realizada nesses três ensaios clínicos para comparação com o agente contendo ácido málico, xilitol e flúor, consistiu na utilização do SST[®]. Este produto, administrado sob a forma de comprimido, é constituído por 2,1% de ácido cítrico e 4,2% de ácido málico, apresentando, por isso, uma composição consideravelmente diferente da que foi utilizada no presente ensaio clínico, a dispensa de um colutório preparado por receita magistral, contendo apenas com ácido cítrico (6,75g/L).

Apesar da diminuição do pH ter sido apontada como um fator de risco preditivo da erosão dentária (Rees e col., 2005; Gambon e col., 2007; Hara e Zero, 2008), alguns autores defendem que pode não ocorrer dissolução da hidroxiapatite quando o pH baixa, durante um curto período de tempo, para além dos 5,5 (Jensdottir e col., 2007). Por isso, neste ensaio clínico, o potencial erosivo dos dois estimulantes gustativos da secreção salivar foi calculado pela quantidade de tempo, em minutos, em que o pH da saliva foi inferior a 4,5. O ácido cítrico apresentou uma redução do risco absoluto para fenómenos erosivos para um pH inferior a 4,5 de 10,1%, representando um número necessário tratar de 10, sugerindo que um em cada 10 participantes apresenta uma redução de um episódio de potencial erosivo com a utilização do ácido cítrico.

Na informação constante da bula que acompanha os comprimidos do sistema Xeros[®], pode ler-se que “da sua composição faz parte um sistema tampão à base de iões fosfato que evita que o pH desça abaixo de 5,5 durante o tempo de dissolução do comprimido na boca, evitando a erosão do esmalte dentário”. Ora, de acordo com os resultados do nosso ensaio clínico, o comprimido dissolveu-se, em média, ao fim de 10,91 minutos. Analisando o pH salivar aos 4, 8 e 10 minutos, verificamos que os valores médios foram sempre inferiores a 5,5 (4.948, 4.745 e 4.872, respetivamente).

Apesar da literatura sugerir a ocorrência de efeitos desmineralizantes para um pH inferior a 4,5, não tendo sido realizadas técnicas perfilométricas, os resultados obtidos poderão não refletir a verdadeira ocorrência de fenómenos erosivos na estrutura dentária. Por isso, no futuro, é fundamental avaliar os efeitos destes estimulantes gustativos acídicos na estrutura da superfície dentária.

Flúor na saliva

Diversos estudos têm demonstrado que a natureza acídica dos estimulantes gustativos salivares poderá aumentar o risco de desenvolvimento de episódios potencialmente erosivos do esmalte dentário (Jensdottir e col., 2005; Jensdottir e col., 2007; Lajer e col., 2009). Por isso, recentemente, tem sido sugerida a adição de flúor à constituição dos agentes usados, por forma a beneficiar da capacidade protetora deste elemento para a integridade da estrutura dentária. No entanto, a evidência científica disponível sobre a cinética da libertação do flúor para a saliva destes produtos é praticamente inexistente, justificando a necessidade de realização de mais estudos (Cruz e col., 2014).

A média de flúor libertado no fluxo salivar estimulado gustativamente foi de 0,128 e 0,001 mg para os ácidos málico e cítrico, respetivamente. Em relação à concentração de flúor na saliva, os valores foram de 12,919 e 0,194 ppm para os ácidos málico e cítrico, respetivamente. Todos os resultados apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os dois agentes testados ($p\text{-value} = 0.000$), sendo significativamente superiores para o agente que contém ácido málico.

Numa análise parcial para cada instante temporal da sialometria estimulada quimicamente, verifica-se que os valores do total de flúor libertado bem como da sua concentração são significativamente superiores no fluxo estimulado com ácido málico para todos os tempos medidos. Estes resultados eram expectáveis, uma vez que apenas o agente com ácido málico apresenta flúor na sua composição. A maior parte do flúor liberta-se para a saliva nos minutos iniciais da dissolução do comprimido, tendo sido registados valores de 0,058 e 0,038 mg para os 4 e 8 minutos, respetivamente.

De acordo com a informação disponibilizada pelo fabricante, o comprimido Xeros[®] possui 0,55 mg de flúor na sua constituição. No entanto, durante o tempo de colheita da saliva estimulada gustativamente foi registada a libertação de 0.13 mg, o que corresponde a apenas 23,64% do flúor total existente no comprimido. Poderá o remanescente ficar retido nos reservatórios orais ou ser deglutido (Cruz e col., 2014).

Apesar de ser um produto de venda livre, tendo em conta os valores definidos pela Organização Mundial de Saúde para a toxicidade crónica e aguda do flúor (0,1 mg/kg e 3-5

mg/kg, respetivamente), seria necessária a ingestão de várias centenas de comprimidos por dia para a verificação desse risco para a saúde (Whitford, 1992; Dhar e Bhatnagar, 2009).

Outra análise relevante é a variação concomitante do pH salivar e da concentração de flúor ao longo do tempo em que decorreu a estimulação gustativa com o ácido málico. De facto, a concentração deste elemento é maior na saliva aos 4 e 8 minutos (22,002 e 19,287 ppm, respetivamente), precisamente no período em que o pH salivar também desce mais, para valores inferiores a 5. Deste modo, o pico de libertação de flúor para a saliva ocorre quando o pH salivar se encontra mais baixo, contribuindo para um eventual efeito compensatório, capaz de minimizar o risco de erosão dentária. Alguns estudos sugerem que valores de concentração salivar de flúor superiores a 2 ppm permitem uma prevenção da desmineralização dentária (Ten Cate e Duijsters, 1983), e que acima de 10 ppm ocorre uma inibição do metabolismo bacteriano (Tenuta e Cury, 2010).

Outras variáveis

No que diz respeito ao estado civil, foram identificadas interações significativas com o fluxo salivar estimulado gustativamente e com o *oral health impact profile* (OHIP-14), após exposição ao ácido málico. Verifica-se que, em média, os indivíduos solteiros têm maior fluxo salivar do que os divorciados ($p\text{-value} = 0.015, < 0.05$). Verifica-se ainda que, em média, os casados têm uma variação no total do OHIP-14 significativamente superior aos solteiros ($p\text{-value} = 0.022, < 0.05$) e aos divorciados ($p\text{-value} = 0.042, < 0.05$).

Em relação ao género, para os fluxos estimulados gustativamente com o ácido málico ou com o ácido cítrico, em média, os homens apresentam valores significativamente superiores ($p\text{-value} = 0.026 < 0.05$ e $p\text{-value} = 0.049 < 0.05$, respetivamente). Para a pontuação total do ODMQ duas semanas depois da exposição ao ácido cítrico, em média, os homens apresentam valores significativamente inferiores ($p\text{-value} = 0.017 < 0.05$).

Relativamente à idade, para o fluxo salivar obtido após estimulação com o ácido málico, em média, quem tem mais de 56 anos apresenta valores significativamente inferiores ($p\text{-value} = 0.037 < 0.05$).

Finalmente, em termos do tempo decorrido desde a conclusão da radioterapia, para a pontuação total do SXI para o grupo do ácido málico, em média, quem fez tratamento há menos de 6 meses apresenta valores significativamente superiores ($p\text{-value} = 0.047 < 0.05$).

Na tabela 93 encontram-se sumariados os estudos mais relevantes, publicados nos últimos anos sobre a avaliação da eficácia dos estimulantes gustativos da secreção salivar em diferentes populações.

ESTUDO	INTERVENÇÕES		DESFECHOS ANALISADOS
	Teste	Controlo	
Lajer e col., 2009 (Doentes oncológicos irradiados da cabeça e pescoço)	Comprimido Ácido málico 4,7% Com flúor (<i>Xerodent</i> [®])	Comprimido Ácido málico 4,7% Sem flúor	Fluxos salivares Potencial erosivo: pH e saturação de hidroxiapatite e fluoroapatite
Mata e col., 2009 (Indivíduos saudáveis)	Comprimido Ácido málico 4,7% Flúor e xilitol (<i>Xerodent</i> [®])	Comprimido Ácido cítrico 2,1% Ácido málico 4,2% (<i>SST</i> [®])	Fluxos salivares pH
Marques e col., 2011 (Doentes com síndrome de Sjögren)	Comprimido Ácido málico 4,33% Flúor e xilitol (<i>Xeros</i> [®])	Comprimido Ácido cítrico 2,1% Ácido málico 4,2% (<i>SST</i> [®])	Fluxos salivares pH
Gómez-Moreno e col., 2013a (Doentes medicados com antidepressivos)	Spray Ácido málico 1% Flúor e xilitol (<i>Xeros</i> [®])	Spray Placebo	Fluxos salivares Grau de xerostomia (DMQ)

(cont.)

(cont.)

ESTUDO	INTERVENÇÕES		DESFECHOS ANALISADOS
	Teste	Controlo	
Gómez-Moreno e col., 2013b (Doentes medicados com anti-hipertensores)	Spray Ácido málico 1% Flúor e xilitol (<i>Xeros</i> [®])	Spray Placebo	Fluxos salivares Grau de xerostomia (DMQ)
Cruz e col., 2014 (Indivíduos saudáveis)	Comprimido Ácido málico 4,7% Flúor e xilitol (<i>Xerodent</i> [®])	Comprimido Ácido cítrico 2,1% Ácido málico 4,2% (<i>SST</i> [®])	Fluxos salivares pH Flúor
Gómez-Moreno e col., 2014 (Idosos xerostómicos)	Spray Ácido málico 1% Flúor e xilitol (<i>Xeros</i> [®])	Spray Placebo	Fluxos salivares Grau de xerostomia (XI)
Bardellini e col., 2019 (Doentes transplantados - doença enxerto contra hospedeiro)	Spray Ácido málico 1% Xilitol (<i>SalivActive</i> [®])	Spray Placebo	Fluxos salivares Grau de xerostomia (DMQ)
Freitas e col., 2019 (Doentes oncológicos irradiados da cabeça e pescoço)	Comprimido Ácido málico 4,33% Flúor e xilitol (<i>Xeros</i> [®])	Colutório Ácido cítrico 6,75g/L (Receita magistral)	Fluxos salivares pH Flúor Grau de xerostomia (SXI e GRIXQ) Alterações orais (ODMQ) Qualidade de vida (OHIP-14)

Tabela 93 - Estudos com avaliação da eficácia de estimulantes gustativos salivares.

VI.4. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A saliva desempenha um papel fundamental na manutenção de uma boa saúde oral e geral de um indivíduo. A abordagem dos doentes com alteração da função das glândulas salivares revela-se, muitas vezes, desafiante. A hipossialia é a disfunção secretória mais comum, traduzindo-se por uma objetiva redução do fluxo salivar, sinal medido pelo médico (Navazesh e col., 1992; Napeñas e col., 2009). Já a xerostomia é a sua manifestação clínica mais evidente, descrita como uma percepção subjetiva de boca seca, sintoma relatado pelo doente (Fox e col., 1987; Sreebny, 1996). Geralmente, a sintomatologia da xerostomia instala-se quando ocorre uma redução da secreção basal para cerca de metade do valor inicial (Dawes, 1987; Ghezzi e col., 2000).

No entanto, alguns doentes hipossiálicos nunca desenvolvem um quadro de xerostomia. Por outro lado, ocasionalmente, alguns doentes xerostômicos não apresentam uma verdadeira redução do fluxo salivar. Nestes casos, a xerostomia pode dever-se a uma alteração da composição da saliva, com marcada redução da quantidade de mucinas, ou estar relacionada com fatores psicogénicos (Bergdahal e Bergdahal, 2000; van der Putten e col., 2011). Por isso, em rigor, os termos hipossialia e xerostomia descrevem entidades e situações clínicas distintas, não devendo ser usados como sinónimos. Apesar da hipossialia causar maiores efeitos deletérios na saúde oral, a xerostomia pode ter repercussões graves ao nível da saúde geral e qualidade de vida dos doentes (Hopcraft e Tan, 2010).

Nos últimos anos, a incidência de xerostomia tem aumentado de forma bastante significativa. Estima-se que afete cerca de um quinto da população mundial, podendo atingir os 30% nas mulheres e os 50% nos idosos (Narhi e col., 1994; Orellana e col., 2006; Villa e Abati, 2011). Com o aumento da esperança média de vida, muitas pessoas vivem com doenças crónicas, cuja fisiopatologia ou tratamento podem originar alterações da capacidade secretora salivar (Porter e col., 2004; Thelin e col., 2008).

A hipofunção da glândulas salivares é uma morbilidade extremamente comum nos doentes oncológicos submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço. De acordo com os últimos dados de 2018 do *Global Cancer Observatory* da *International Agency for Research on Cancer*, somando todas as topografias do cancro da cabeça e pescoço (lábio e

cavidade oral, orofaringe, glândulas salivares, nasofaringe, hipofaringe, laringe e tiróide), acredita-se que surjam cerca de 1 milhão e meio de novos casos por ano, tornando esta doença oncológica a terceira mais comum em todo o mundo, atrás apenas dos cânceros do pulmão e da mama. Estes dados apontam para mais de quatro mil casos em Portugal, com mais de mil e duzentas mortes associadas (Bray e col., 2018).

A ação direta da radiação ionizante sobre os ácinos salivares origina um processo inflamatório conhecido por sialadenite radiogénica, conducente, em última instância, à necrose dos tecidos glandulares, comprometendo a sua função e reduzindo o débito salivar (Vissink e col., 2003a; Chambers e col., 2007c; Vissink e col., 2010). Trata-se de um evento tóxico previsível, desenvolvendo-se imediatamente após o início da irradiação, afetando cerca de 93% dos doentes durante o tratamento. E mantém-se, de forma essencialmente permanente, mesmo depois de concluída a radioterapia, com valores de mais 85% de prevalência ao fim de dois anos (Guchelaar e col., 1997; Jensen e col., 2010a).

A disfunção salivar pode desencadear uma grande variedade de complicações locais e sistémicas, com importantes consequências. A hipossialia pode originar efeitos severos na integridade dos tecidos da cavidade oral, faringe e restante sistema digestivo, apresentando, estes doentes, maior risco de desenvolver glossodínia, disgeusia, odinofagia, disfagia, halitose, cáries dentárias, periodontopatias, infeções fúngicas e sialadenites. Uma má saúde oral pode resultar numa deficiente nutrição, afetando negativamente o estado de saúde geral do doente (Porter e col., 2004; Turner e Ship, 2007; Plemons e col., 2014).

Já a xerostomia é uma condição potencialmente debilitante, com um significativo comprometimento da qualidade de vida dos doentes (Chambres e col., 2005; Thomson e col., 2006a). Estas alterações têm um marcado impacto negativo e estão associadas a importantes repercussões nas atividades quotidianas, como falar, comer e dormir, tendo, ainda, um importante prejuízo do contacto interpessoal e do relacionamento social (Strombeck e col., 2000; Rostron e col., 2002). Alguns doentes que sofrem cronicamente de xerostomia têm um risco aumentado de desenvolver alterações psicológicas e psiquiátricas graves, para além de uma maior incidência de depressão (Stevenson e col., 2004).

Assim sendo, é fundamental alcançar um efetivo tratamento da disfunção salivar, por forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes com xerostomia e a minimizar as consequências da hipossialia nos diferentes tecidos e estruturas da cavidade oral.

Neste contexto, os estimulantes gustativos da secreção salivar (EGSS) constituem uma importante e interessante opção terapêutica, uma vez que representam uma alternativa aos estimulantes farmacológicos sistêmicos, como a pilocarpina, associados a numerosas interações medicamentosas e efeitos secundários relevantes (Furness e col., 2011; Davies e Thompson, 2015).

Diversas instituições hospitalares nacionais, como o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, disponibilizam aos seus doentes com queixas de xerostomia ou hipossalialia, soluções aquosas com ácido cítrico, preparadas por receita magistral. Contudo, por vezes, o acesso regular aos serviços farmacêuticos dos hospitais é difícil, pelo que os doentes sentem necessidade de obter outras alternativas terapêuticas, das quais dependem durante longos períodos de tempo, quando não para o resto da vida.

Nos últimos anos, diversos laboratórios farmacêuticos têm apostado no desenvolvimento de novos produtos nesta área, substitutos ou estimulantes salivares. Os agentes comercialmente disponíveis contendo ácido málico, como o Xeros[®], têm sido amplamente utilizados, demonstrando uma boa aceitação junto dos clínicos e dos pacientes. Estudos prévios sugerem que os comprimidos com ácido málico ou com ácido cítrico são igualmente efetivos na estimulação da produção salivar (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011). Tem sido também sugerido que o ácido málico apresenta uma significativa redução do risco de erosão dentária, por comparação com o ácido cítrico. Por outro lado, a inclusão de flúor na composição dos comprimidos com ácido málico parece contribuir para aumentar o potencial de remineralização do esmalte dentário (Marques e col., 2011). Este aspeto é extremamente relevante no que diz respeito ao uso de estimulantes gustativos em indivíduos dentados, devido ao potencial erosivo intrínseco destes agentes de natureza acídica.

Apesar de várias investigações prévias terem sugerido que os EGSS são eficazes no aumento da secreção salivar, poucos estudos têm analisado os efeitos destes produtos nos resultados relacionados com os doentes (Ní Ríordan e col., 2015). A avaliação dos indivíduos com disfunção das glândulas salivares deve incluir não apenas medições do fluxo salivar mas também um registo da intensidade e severidade da xerostomia. Dado o seu carácter iminentemente subjetivo, esta condição só pode ser rigorosamente aferida através da aplicação direta de questionários aos doentes (Thomson e col., 1999a).

Por outro lado, vários estudos têm demonstrado o impacto negativo da xerostomia e da hipossalialia, independentemente das suas etiologias, na qualidade de vida dos indivíduos (Thomson e col., 2006a; Matear e col., 2006). A xerostomia está fortemente correlacionada com o estado de saúde oral e geral dos doentes, com evidentes implicações na capacidade de realização das suas atividades diárias, para além da clara influência psicossocial, com diminuição da autoestima e confiança, podendo conduzir ao isolamento social (Gerdin e col., 2005; Thomson e col., 2006a; Thomson e col., 2006b; Ikebe e col., 2007). Por isso, neste trabalho, a avaliação da efetividade dos dois estimulantes gustativos da secreção salivar foi feita, também, por intermédio da administração de questionários de avaliação da xerostomia e da qualidade de vida dos doentes.

Os resultados obtidos neste ensaio clínico permitem reforçar a ideia presente nos estudos anteriores de que os EGSS possuem uma capacidade de estimulação salivar efetiva, mas que podem apresentar, simultaneamente, um maior potencial erosivo, uma vez que levam à diminuição do pH da saliva, contribuindo para uma eventual desmineralização dentária, aspeto particularmente importante nos pacientes dentados (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011; Cruz e col., 2014). Ficou também demonstrado que os EGSS são capazes de reduzir a severidade da sintomatologia da xerostomia, percecionada pelos doentes. No entanto, não houve uma clara demonstração da melhoria da qualidade de vida dos doentes com o uso dos EGSS.

No que concerne à comparação entre os dois EGSS avaliados, os resultados sugerem que, apesar do agente com ácido málico ter permitido alcançar maiores fluxos salivares, as diferenças para o ácido cítrico não são estatisticamente significativas. No entanto, foram registados fluxos significativamente superiores com o ácido málico aos minutos 8, 10 e 15 da estimulação gustativa. Mais, contrariamente ao que aconteceu com o ácido cítrico, foram também encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os fluxos basal e estimulado quimicamente com exposição ao ácido málico.

Em relação à severidade da xerostomia aferida através dos questionários, o agente com ácido málico parece ser mais eficaz na redução da intensidade das queixas relatadas pelos doentes, de acordo com os resultados das pontuações do *summated xerostomia inventory*. Analisando as pontuações do *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire*, a redução da severidade da xerostomia foi igualmente significativa para

ambos os agentes estimulantes. Já as reduções das pontuações do *objective dry mouth questionnaire* ocorridas para os dois produtos testados não se revelaram estatisticamente significativas.

No que diz respeito à avaliação da qualidade de vida dos doentes, apesar de se ter verificado uma redução da pontuação do *oral health impact profile* após a utilização dos dois agentes, traduzindo uma melhoria da qualidade de vida, as diferenças não foram significativas do ponto de vista estatístico. Várias poderão ser as explicações para estes resultados. Desde logo, tratando-se a xerostomia de um problema tendencialmente crónico, a efetividade dos tratamentos deverá ser analisada a longo prazo. Neste ensaio clínico, cada um dos produtos foi apenas utilizado pelos doentes durante duas semanas, período provavelmente insuficiente para que se instalem alterações capazes de promover um verdadeiro impacto na qualidade de vida dos doentes. Por outro lado, apesar da qualidade de vida dos doentes ser negativamente influenciada pela existência de disfunção salivar, ela pode ser agravada pela presença de outras complicações orais do tratamento oncológico, como as sequelas cirúrgicas, a mucosite, as infeções, a disgeusia, a disfagia, o trismo e a destruição cariada dos dentes, presentes na maioria dos participantes deste estudo (Vissink e col., 2003a).

Ainda sobre a questão da qualidade de vida dos doentes, uma importante medida para a compreensão longitudinal dos dados obtidos é a diferença importante mínima (*minimal important difference* - MID), que tem sido definida como o valor de pontuação dos questionários necessário para que os pacientes identifiquem uma melhoria benéfica (Wyrwich e col., 1999; Revicki e col., 2008; Tsakos e col., 2010; Tsakos e col., 2012; Barrios e col., 2015). Os trabalhos de Locker estabeleceram uma MID para o OHIP-14 de 5 (Locker e col., 2004). Contudo, outros autores têm sugerido que a MID deverá corresponder ao erro padrão de medição (*standard error of measurement* - SEM), o que se tem verificado como verdadeiro em doentes com cancro (Wyrwich, 2004). Nesta perspectiva, esta investigação pode providenciar importante informação adicional para o estabelecimento da MID em doentes com cancro da cabeça e pescoço.

Relativamente à determinação do pH salivar, os resultados sugerem que, apesar de se terem verificado valores mais baixos no fluxo estimulado com ácido málico, as diferenças para o ácido cítrico não são estatisticamente significativas. No entanto, foram registados

valores de pH significativamente inferiores com o ácido málico aos minutos 8, 10, 15 e 20 da estimulação gustativa. Note-se, no entanto, que o valor médio do pH salivar foi sempre superior a 4.5 durante os 20 minutos em que decorreram as sialometrias, valor tido como referência para avaliar o risco de ocorrência de potenciais fenómenos erosivos da estrutura dentária.

Finalmente, esta investigação demonstrou que a concentração de flúor na saliva foi significativamente superior nos fluxos colhidos após exposição ao comprimido contendo ácido málico. Este facto era previsível, tendo em conta que apenas este produto apresenta na sua composição o elemento flúor, sob a forma de fluoreto de sódio, ausente na solução aquosa com ácido cítrico. Contudo, os resultados deste estudo sugerem que apenas uma pequena parte do flúor total existente no comprimido é libertada para a saliva durante a estimulação.

Em suma, podemos concluir que os EGSS podem aumentar a secreção salivar e promover um alívio da xerostomia, embora não tenha ficado claramente demonstrado o seu potencial efeito na melhoria da qualidade de vida dos doentes. O estimulante gustativo da secreção salivar comercializado sob a forma de um comprimido contendo ácido málico, xilitol e flúor, parece apresentar um rácio risco/benefício mais favorável. O ácido málico estimula a secreção salivar, enquanto que os outros dois elementos contribuem para a prevenção de cáries dentárias, o xilitol através da sua ação antibacteriana e o flúor pela capacidade de remineralização do esmalte.

Contudo, a interpretação destes dados deve ser cuidadosa, já que o novo estimulante gustativo entregue aos participantes no estudo incluía, para além do comprimido com ácido málico, xilitol e flúor, outros produtos sob a forma de pasta dentífrica, gel e colutório, compostos, maioritariamente, por betaína, alantoína, xilitol e flúor (sistema Xeros[®]). Os substitutos salivares podem melhorar os sintomas associados à secura bucal (xerostomia), mas tendem a não resolver os restantes problemas decorrentes da ausência de saliva (hipossalialia), como os danos nas estruturas orais. Associam-se, assim, no mesmo produto, as putativas vantagens dos estimulantes e dos substitutos salivares. Diferentemente, o EGSS usado como controlo foi disponibilizado aos participantes no estudo apenas numa solução aquosa para bochechar, sendo constituído, essencialmente, por ácido cítrico. Portanto, a comparação não pode ser reduzida ao tipo de ácido utilizado (málico ou cítrico),

uma vez que foram usadas várias formas de apresentação dos produtos, com composições também elas diferentes.

Este estudo apresentou, no entanto, algumas limitações, designadamente no que diz respeito ao viés de atrito, à ocultação da intervenção, ao período de acompanhamento dos doentes e à sua validade externa. Na verdade, verificou-se um elevado viés de atrito, de 46% dos participantes recrutados, superior aos 30% antecipadamente previstos nos materiais e métodos. A dificuldade de angariação ou manutenção dos voluntários deveu-se, sobretudo, à natureza dos tratamentos oncológicos e às severas consequências físicas e psicológicas das intervenções associadas à doença tumoral, nalguns casos verdadeiramente debilitantes e incapacitantes. Por outro lado, a recusa de participação de todos os 23 doentes aconteceu entre a primeira e a segunda consultas. Tal facto pode ser explicado tendo em conta que, de acordo com o protocolo experimental, os produtos com os estimulantes gustativos apenas foram entregues na segunda visita, pelo que os participantes não reconheceram imediatamente nenhuma vantagem ou benefício com a inclusão no ensaio clínico, acabando por desistir.

Para superar estas fragilidades do estudo optou-se por ajustar os critérios de inclusão. Inicialmente, estava prevista apenas a participação de doentes com diagnóstico de hipossalialia (comprovado com uma secreção salivar não estimulada inferior a 0,1 ml/min), mas com alguma capacidade secretora residual, decorrente da presença de parênquima glandular funcionante (aferida através da secreção salivar estimulada mecanicamente superior a 0,2 ml/min). No entanto, para aumentar a possibilidade de recrutamento, foram incluídos todos os doentes xerostómicos, ainda que não hipossiálicos, isto é, com sintomatologia associada à secura bucal. Para além disso, foi criado um segundo momento para o recrutamento dos doentes, após concluídos os tratamentos oncológicos, não se limitando à seleção inicial feita imediatamente após o diagnóstico de cancro.

A ocultação da aleatorização da intervenção junto dos doentes e dos clínicos também não foi possível, uma vez que os dois agentes estimulantes testados se apresentam em diferentes sistemas de aplicação (um comprimido com ácido málico e um colutório com ácido cítrico). No entanto, os dados recolhidos foram analisados por um investigador independente, cego relativamente à alocação dos participantes a cada grupo, identificados nas grelhas de resultados como A ou B.

Estudos futuros deverão considerar períodos de acompanhamento dos doentes mais longos para verificar a estabilidade dos resultados, devido à natureza tendencialmente crónica da disfunção das glândulas salivares.

Por fim, a validade externa deste ensaio clínico é relativamente estreita, uma vez que apenas doentes oncológicos foram recrutados. Seria, por isso, interessante estender este estudo a outras populações hipossiálicas ou xerostómicas.

Em termos de perspetivas futuras, inovadoras investigações são necessárias nas áreas da prevenção dos danos da radioterapia nas glândulas salivares, no campo da reparação dos tecidos e da regeneração glandular, no desenvolvimento de terapêuticas alternativas não farmacológicas e, também, no aperfeiçoamento das propriedades dos agentes tópicos disponíveis atualmente.

Dado o carácter predominantemente irreversível dos efeitos da radiação ionizante nos tecidos das glândulas salivares, diversas estratégias têm sido adotadas no sentido de prevenir a destruição do parênquima glandular durante os tratamentos com radioterapia externa da cabeça e pescoço (Vissink e col., 2003b; Jensen e col., 2010b). Atualmente, existe evidência científica de que a hipossalivação induzida pelas terapêuticas oncológicas pode ser prevenida ou, pelo menos, minimizada. As principais medidas preventivas para a redução dos efeitos nocivos associados à radioterapia são a seleção da técnica de radioterapia de intensidade modulada para uma irradiação otimizada do alvo tumoral e a utilização de radioprotectores durante o tratamento, como a amifostina (Chambers e col., 2007c; Shiboski e col., 2007; Vissink e col., 2010; Jensen e col., 2010b; Pinna e col., 2015). Alguns autores recomendam ainda que o foco do tratamento com radiação deve ser otimizado e novas abordagens devem ser tidas no sentido de reduzir a dose administrada nas glândulas salivares, sobretudo nas submandibulares e glândulas acessórias (e não exclusivamente nas parótidas), responsáveis pela hidratação das mucosas em situações de repouso, decorrente da natureza predominantemente não serosa da saliva secretada (Jensen e col., 2010a).

Nos últimos anos, vários esforços têm sido realizados no sentido de desenvolver técnicas que permitam restaurar e recuperar a capacidade funcional das glândulas salivares. A terapia genética, a medicina regenerativa através da transplantação de células estaminais e a engenharia tecidual são, provavelmente, as mais relevantes ferramentas neste campo

(Kagami e col., 2008; Vissink e col., 2015; Galvão-Moreira e col., 2016). As terapias de modificação genética começam a perspectivar-se como opções futuras no tratamento de alguns doentes com hipofunção das glândulas salivares. Os estudos pioneiros levados a cabo por uma equipa liderada por Baum, focaram-se no desenvolvimento de uma estratégia de transferência de genes que permitisse a secreção de fluidos das células epiteliais não afetadas pela radiação, tendo alcançado resultados promissores (Baum e col., 1999a; Baum e col., 1999b; Baum e col., 2002; Baum e col., 2004; Baum e col., 2006; Baum e col., 2009).

Diversas terapêuticas alternativas não farmacológicas, potencialmente isentas de efeitos adversos indesejáveis, têm sido sugeridas na literatura como opções de tratamento das disfunções salivares, com particular destaque para a acupunctura e a terapia com laser de baixa intensidade. A sua utilização clínica carece, no entanto, de maior validação científica (Furness e col., 2013; Mercadante e col., 2017).

No futuro, e concretamente em relação aos agentes tópicos, é fundamental melhorar as propriedades dos substitutos e estimulantes salivares. O produto ideal deverá ser de fácil utilização e proporcionar uma intensa e duradoura hidratação e lubrificação das estruturas orofaríngeas, requerendo, para tal, o menor número possível de aplicações. Para além do baixo custo, deverá ainda ser isento de efeitos adversos, sendo não nocivo para os tecidos orais e dentários, com propriedades antibacterianas e antifúngicas, com pH neutro e ausência de potencial erosivo ou cariogénico (Mata e col., 2009; Marques e col., 2011; Furness e col., 2011).

Este trabalho surgiu, assim, na expectativa de poder contribuir para aumentar a evidência científica disponível, imprescindível para o estabelecimento de recomendações clínicas para a abordagem terapêutica da xerostomia e da hipossalialia, sobretudo em doentes submetidos a radioterapia na área da cabeça e pescoço. Trata-se do primeiro ensaio clínico, controlado e aleatorizado, de avaliação dos efeitos deste novo sistema de estimulação gustativa salivar, realizado numa população portuguesa com hipofunção glandular induzida por radiação cervicofacial. Paralelamente, foram realizados processos de validação transcultural para a língua portuguesa de vários questionários de avaliação de xerostomia e de qualidade de vida, aplicados no âmbito deste ensaio clínico, mas que poderão, também, constituir úteis ferramentas para outras investigações futuras.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* **85(5)**: 365-76.
- Abelson DC, Mandel ID (1981). The effect of saliva on plaque pH in vivo. *J Dent Res* **60**: 1634-1638.
- Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, Chaturvedi AK, D'Souza G, Gravitt PE *et al* (2009). Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck* **31(11)**: 1393–422.
- Adulyanon S, Sheiham A. *Oral Impacts on Daily Performances*. In: *Measuring Oral Health and Quality of Life*. Edited by: Slade G. Chapel Hill: University of North Carolina; Dental Ecology, 1997.
- Adulyanon S. *An Integrated Socio-dental Approach to Dental Treatment Need Estimation*. (Ph.D. Thesis). London: University of London, 1996.
- Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Khayamzadeh M (2009). Relationship of stimulated saliva 17beta-estradiol and oral dryness feeling inmenopause. *Maturitas* **62**: 197-199.
- Aktas A, Walsh D, Rybicki L (2010). Symptom clusters: Myth or reality? *Palliat Med* **24**: 373-385.
- Al-Nawas B, Al-Nawas K, Kunkel M, Grotz KA (2006). Quantifying radioxerostomia: salivary flow rate, examiner's score, and quality of life questionnaire. *Strahlenther Onkol* **182**: 336-341.
- Alevizos I, Zheng C, Cotrim AP *et al* (2017). Late responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 gene for radiation-induced salivary hypofunction. *Gene Ther* **24(3)**: 176-186.
- Aliko A, Wolff A, Dawes C *et al* (2015). World Workshop on Oral Medicine VI: clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction - prevalence, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **120**: 185-206.
- Allal AS, Dulguerov P, Bieri S, Lehmann W, Kurtz JM (2000). Assessment of quality of life in patients treated with accelerated radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Head Neck* **22**: 288-293.
- Allen PF (2003). Assessment of oral health related quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes* **1**: 40.
- Allison PJ, Locker D and Feine JS (1997). Quality of life: a dynamic construct. *Social Science and Medicine* **45**: 221-230.

- Allom I, Allon DM, Gal G, Anavi Y, Chausun G, Kaplan I (2013). Re-evaluation of common paradigms regarding the clinical appearance of oral mucosal malignancies. *J Oral Pathol Med* **42**: 670-5.
- Almangush A, Bello IO, Coletta RD, Mäkitie AA, Mäkinen LK, Kaupila JH *et al* (2015). For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. *Virchows Arch* **467**: 39-46.
- Almeida A. *Glândulas salivares humanas*. Lisboa: Lidel, 2007.
- Almståhl A, Wikström M (1998). Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion. *J Dent Res* **78**: 1410-1416.
- Alpöz E, Güneri P, Onder G, Cankaya H, Kabasakal Y, Köse T (2008). The efficacy of Xialine in patients with Sjögren's syndrome: a single-blind, cross-over study. *Clin Oral Investig* **12(2)**: 165-72.
- Amaral J, Sanches C, Marques D, Vaz Patto J, Barcelos F, Mata A (2018a). Validation of oral health impact profile-14 and its association with hyposialia in a Sjögren portuguese population. *Acta Reumatol Port* **43(2)**: 137-145.
- Amaral JPAR, Marques DNS, Thomson WM, Vinagre ARR, da Mata ADSP (2018b). Validity and reliability of a Portuguese version of the Summated Xerostomia Inventory-5. *Gerodontology* **35(1)**: 33-37.
- Ameri A, Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Choopani R, Ghobadi A, Gachkar L (2016). Evaluation of efficacy of an herbal compound on dry mouth in patients with head and neck cancers: a randomized clinical trial. *J Evid Based Complement Alternat Med* **21(1)**: 30-3.
- Amerongen AVN, Veerman EC (2002). Saliva - the defender of the oral cavity. *Oral Dis* **8**: 12-22.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, *et al*, eds. *American Joint Committee on Cancer (AJCC) - Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- Anaya JM, Talal N (1999). Sjögren's syndrome comes of age. *Semin Arthritis Rheum* **28(6)**: 355-9.
- Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D (1993). Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* **2**: 369-395.
- Andersson S, Lunderberg T. Acupuncture - from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses* **45**: 271-281.
- Ang KK, Garden AS, eds. *Radiotherapy for Head and Neck Cancers: Indications and Techniques*. 2nd ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

- Ansary-Moghaddam A, Huxley RR, Lam TH, Woodward M (2009). The risk of upper aero digestive tract cancer associated with smoking, with and without concurrent alcohol consumption. *Mt Sinai J Med* **76**: 392-403.
- Antoniades DZ, Styanidis K, Papanayotou P, Trigonidis G (1995). Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate - I. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **31B**: 333-339.
- Anttila SS, Knuuttila ML, Sakki TK (1998). Depressive symptoms as an underlying factor of the sensation of dry mouth. *Psychosom Med* **60(2)**: 215-8.
- Anttila SS, Knuuttila ML, Sakki TK (1998). Depressive symptoms as an underlying factor of the sensation of dry mouth. *Psychosom Med* **60**: 215-218.
- Arad-Cohen A, Blitzer A (2000). Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* **122**: 237-240.
- Arany S, Benoit DS, Dewhurst S, Ovitt CE (2013). Nanoparticle-mediated gene silencing confers radioprotection to salivary glands in vivo. *Mol Ther* **21**: 1182-94.
- Arnold BJ, Eremenco E, Chang CH, Odom L, Ribaud JM, Cella D (2000). Development of a single Portuguese language version of Functional Assessment of Cancer Therapy-General FACTG Scale. *Qual Life Res* **9(3)**: 316.
- Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. *BMC Complement Altern Med* **18(1)**: 57.
- Atchison KA, Dolan TA (1990): Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J Dent Educ* **54**: 680-687.
- Atkinson JC, Fox PC (1992). Salivary gland dysfunction. *Clin Geriatr Med* **8**: 499-511.
- Atkinson JC, Wu A (1994). Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment. *JADA* **125(4)**: 409-16.
- Attner P, Du J, Nasman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J *et al* (2010). The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *International Journal of Cancer* **126(12)**: 2879-84.
- Aure MH, Konieczny SF, Ovitt CE (2015). Salivary gland homeostasis is maintained through acinar cell self-duplication. *Dev Cell* **33**: 231-7.

- Avery JK. *Oral developemnt and histology* (3rd ed). Stuttgart, Germany: Thieme, 2002.
- Axelsson P, Larsson UB (1991). The saliva stimulating tablet (SST) in long-term clinical trial. Sweden.
- Bader JD, Vollmer WM, Shugars DA *et al* (2013). Results from the xylitol for adult caries trial (X-ACT). *J Am Dent Assoc* **144**(1): 21-30.
- Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y (2010). Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol* **46**: 414-7.
- Bagnardi V, Rota M, Botterir E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V *et al* (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* **112**: 580-93.
- Baiju RM, Peter E, Varghese N, Sivaram R (2017). Oral health and quality of life: current concepts. *Journal of Clinical and Diagnosis Research* **11**(6): ZE21-ZE26.
- Bakarman E, Keenan AV (2014). Limited evidence for non-pharmacological interventions for relief of dry mouth. *Evid Based Dent* **15**: 25-26.
- Bardellini E, Amadori F, Conti G, Veneri F, Majorana A (2019). Effectiveness of a spray containing 1% malic acid in patients with xerostomia induced by graft-versus-host disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **24**(2): e190-194.
- Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B (2001). Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol* **46**(5): 413-423.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (editors). *World Health Organization Classification of Tumours - pathology and genetics of head and neck tumors*. 3rd ed. IARC Press: Lyon, 2005.
- Barrios R, Bravo M, Gil-Montoya JA, Martínez-Lara I, García-Medina B, Tsakos G (2015). Oral and general health-related quality of life in patients treated for oral cancer compared to control group. *Health and quality of life outcomes* **13**(1): 9.
- Bartold PM (2006). Dentinal hypersensitivity: a review. *Aust Dent J* **51**(3): 212-218.
- Batsakis JG. *Tumors of the head and neck*. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984.
- Baum BJ, Alevizos I, Zheng C *et al* (2012). Early responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA for radiation-induced salivary hypofunction. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**(47): 19403-19407.
- Baum BJ, Berkman MK, Marmary Y *et al* (1999a). Polarized secretion of transgene products from salivary glands in vivo. *Hum Gene Ther* **10**(7): 2789-2797.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baum BJ, Kousvelari EE, Oppenheim FG (1982). Exocrine protein secretion from human parotid glands during aging: stable release of the acidic proline-rich proteins. *J Gerontol* **37(4)**: 392-5.
- Baum BJ, Voutetakis A, Wang JH (2004). Salivary glands: novel target sites for gene therapeutics. *Trends Mol Med* **10**: 585-590.
- Baum BJ, Wang S, Cukierman E *et al* (1999b). Re-engineering the functions of a terminally differentiated epithelial cell in vivo. *Ann N Y Acad Sci* **875**: 294-300.
- Baum BJ, Wellner RB, Zheng C (2002). Gene transfer to salivary glands. *Int Rev Cytol* **213**: 93-146.
- Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP *et al* (2006). Transfer of the AQP1 cDNA for correction of radiation-induced salivary hypofunction. *Biochim Biophys Acta* **1758**: 1071-1077.
- Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP *et al*. *Aquaporin-1 gene transfer to correct radiation-induced salivary hypofunction*. In: Beitz E, editor. *Aquaporins - Handbook of experimental pharmacology*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* **25**: 3186-3191.
- Beetz I, Burlage FR, Bijl HP *et al* (2010). The Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire: development and validation of a new questionnaire. *Radiother Oncol* **97(1)**: 127-131.
- Ben-Aryeh H, Gutman D, Szargel R, Laufer D (1975). Effects of irradiation on saliva in cancer patients. *Int J Oral Surg* **14**: 205-210.
- Ben-Aryeh H, Miron D, Berdicevsky I, Szargel R, Gutman D (1985). Xerostomia in the elderly: prevalence, diagnosis, complications and treatment. *Gerodontology* **4**: 77-82.
- Bento MJ. *Comparação da incidência de cancro nos três registos oncológicos regionais em 2001*. RORENO, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2009.
- Bentzen SM, Rosenthal DI, Weymuller EA, Trotti A (2007). Increasing toxicity in nonoperative head and neck cancer treatment: investigations and interventions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69(2 Suppl)**: S79-S82.
- Bergdahl M (2000). Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol* **28(1)**: 59-66.
- Bergdahl M, Bergdahl J (2000). Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with

- medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* **79(9)**: 1652-1658.
- Bergdahl M, Bergdahl J, Johansson I (1997). Depressive symptoms in individuals with idiopathic subjective dry mouth. *J Oral Pathol Med* **26(10)**: 448-50.
- Berger AM, Parker KP, Young-McCaughan S *et al* (2005). Sleep-wake disturbances in people with cancer and their caregivers: State of the science. *Oncol Nurs Forum* **32**: E98-E126.
- Bergner M, Bobbit B, Carter WB, Gilson BS (1981). The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Medical Care* **19**: 787-805.
- Berkovitz BKB, Jolland GR, Moxham BJ. *Anatomia, embriologia e histologia bucal* (3^a ed). Porto Alegre: Artemed Editora, 2004.
- Bernardi R, Perin C, Becker FL *et al* (2002). Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res* **35(1)**: 105-110.
- Berne RM. *Physiology*. 4th ed. St. Louis (MO): Mosby, 1998.
- Bessell A, Glenny AM, Furness S, Clarkson JE, Oliver R, Conway DI, Macluskey M, Pavitt S, Sloan P, Worthington HV (2011). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* **(9)**: CD006205.
- Bettle NF, Ramachandiran H, Anand V, Sathiamurthy A, Sekaran P (2015). Tools for evaluating oral health and quality of life. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences* **7(6)**: 414-9.
- Bhalavat RL, Pathak KA, Mahantshetty U, Jamema SV (2007). Brachytherapy boost: a novel approach for epiglottic carcinoma. *Brachytherapy* **6**: 212-217.
- Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Biorklund A, Jannert M, Westin T, Kaasa S (2001). A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* **111**: 1440-1452.
- Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, Kaasa S (1994). Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. *Acta Oncol* **33(8)**: 879-85.
- Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM *et al* (2000). A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* **36(14)**: 1796-807.

- Bjordal K, Kaasa S (1992). Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol* **31(3)**: 311-21.
- Bjornstrom M, Axell T, Birkhed D (1990). Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes in patients with symptoms related to dry mouth - a multi-centre study. *Swedish Dental Journal* **14(4)**: 153-61.
- Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, Deasy JO (2005). Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **62**: 1055-1069.
- Bland JM, Altman DG (1997). Cronbach's alpha. *BMJ* **314**: 572.
- Blitzer A (1987). Inflammatory and obstructive disorders of salivary glands. *J Dent Res* **66**: 675-679.
- Blom M, Dawidson I, Fernberg JO, Johnson G, Angmar-Mansson B (1996). Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **32B(3)**: 182-190.
- Blom M, Lundeberg T (2000). Long-term follow-up of patients treated with acupuncture for xerostomia and the influence of additional treatment. *Oral Dis* **6**: 15-24.
- Bodner L, Tal H (1991). Salivary gland cysts of the oral cavity: clinical observation and surgical management. *Compendium* **12**: 150-156.
- Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH *et al* (2006). Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control* **17**: 957-969.
- Bohuslavizki KH, Brenner W, Klutmann S, Hübner RH, Lassmann S, Feyerabend B *et al* (1998). Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine therapy. *Journal of Nuclear Medicine* **39(7)**: 1237-42.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al* (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* **354(6)**: 567-78.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al* (2010). Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck and neck cancers: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* **11(1)**: 21-28.
- Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA *et al* (1996). Multilingual translation of the Functional Assessment of

- Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Quality Life Res* **5(3)**: 309-20.
- Boscolo-Rizzo P, Maronato F, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC (2008). Long-term quality of life after total laryngectomy and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradio- therapy for laryngeal preservation. *Laryngoscope* **118**: 300-306.
- Boyce HW, Bakheet MR (2005). Sialorrhea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J Clin Gastroenterol* **39**: 89-97.
- Braga FP, Sugaya NN, Hirota SK, Weinfeld I, Magalhães MH, Migliari DA (2008). The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with radiation-induced xerostomia. *Minerva Stomatol* **57(7-8)**: 343-8.
- Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE (2009). Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. *Br Dent J* **207**: E17.
- Braun S, Krampert M, Bodó E, Kűmin A, Born-Berclaz C, Paus R *et al* (2006). Keratinocyte growth factor protects epidermis and hair follicles from cell death induced by UV irradiation, chemotherapeutic or cytotoxic agents. *J Cell Sci* **119**: 4841-9.
- Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, Levi F, Garavello W, Galimberti S *et al* (2013). Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer* **109**: 2904-10.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **68**: 394-424.
- Brennan JA, Boyle JO, Koch WM *et al* (1995). Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* **332**: 712-717.
- Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FKL (2010a). Systematic reviews and guidelines for oral complications of cancer therapies: current challenges and future opportunities. *Support Care Cancer* **18(8)**: 977-78.
- Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FKL (2010b). Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: Methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer* **18(8)**: 979-84.
- Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC (2002). Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin N Am* **46**: 847-856.
- Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, Catania G, Zanini MP, Timmins F, Sasso L (2017). The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and

- meta-synthesis. *Support Care Cancer* **25(5)**: 1699-1712.
- Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L (2016). The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: a systematic. *Cancer Treatment Reviews* **45**: 105-119.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *Union for International Cancer Control (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2017.
- Brill N (1962). The gingival pocket fluid: studies of its occurrence, composition, and effect. *Acta Odontol Scand* **20(Suppl 32)**: 1-115.
- Broadbent JM, Thomson WM (2005). For debate: problems with the DMF index pertinent to dental caries analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* **33(6)**: 400-409.
- Brockstein BE (2011). Management of recurrent head and neck cancer: recent progress and future directions. *Drugs* **71(12)**: 1551-9.
- Brooks PJ, Theruvathu JA (2005). DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol* **35**: 187-193.
- Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA (1974). Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* **54(4)**: 740-750.
- Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F *et al* (2016a). Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: dental pathologies and osteoradionecrosis (part 1) - literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol* **97**: 131-42.
- Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F *et al* (2016b). Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: xerostomia and trismus (part 2) - literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol* **102**: 47-54.
- Bulsara VM, Worthington HV, Glenny AM, Clarkson JE, Conway DI, Macluskey M (2018). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* **12**: CD006205.
- Burke CJ, Thomas RH, Howlett D (2011). Imaging the major salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg* **49(4)**: 261-9.
- Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A (2001). Parotid and submandibular/sublingual flow during high dose radiotherapy. *Radiother Oncol* **61**: 271-274.

- Campisi G (coordinator). *Ptyalism and drooling: protocol for EAOM*. Diagnostic and therapeutic protocols. European Association of Oral Medicine, 2011.
- Canavarro MC, Simões MR, Vaz Serra A *et al*. *Instrumento de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde*. In: *Avaliação psicológica. Instrumentos validados para a população portuguesa*, vol. III (pp. 77-100). Coimbra: Quarteto Editora, 2007.
- Cankar K, Finderle Z, Jan J (2011). The effect of hyperbaric oxygenation on postradiation xerostomia and saliva in patients with head and neck tumours. *Caries Res* **45(2)**: 136-41.
- Carlson GW (2000). The salivary glands: embriology, anatomy, and surgical applications. *Surgical Clinics of North America* **80(1)**: 261-273.
- Carvalho C, Manso AC, Escoval A, Salvado F, Nunes C (2013). Tradução e validação da versão portuguesa do Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI). *Rev Port Saúde Pública* **31(2)**: 153-159.
- Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC *et al* (2004). The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* **108**: 741-749.
- Cawson *et al*. *Pathology and surgery of the salivar glands*. London: Medical Media, 1997.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention (1994). Quality of life as a new public health measure - behavioral risk factor surveillance System, 1993. *MMWR* **43**: 375-380.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention (1995). Health-related quality of life measures - Unietd States, 1993. *MMWR* **44**: 195-200.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention (1998). Health-related quality of life and activity limitation - eight states, 1995. *MMWR* **47**: 134-140.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Consultation on functional status surveillance for states and communities: report of a meeting held on June 4-5, 1992, Decatur, Georgia. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1993b.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Measring healthy days: population assessment of health-related quality of life*. Atlanta, Georgia, 2000.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Workshop on quality of life/health status surveillance for states and communities: report of a meeting held on December 2-4, 1991, Stone Mountain, Georgia. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1993a.

- Cella DF, Cherin EA (1988). Quality of life during and after cancer treatment. *Compr Ther* **14**: 69-75.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J (1993). The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* **11(3)**: 570-9.
- Challacombe SJ, Osailan SMPG. *Clinical scoring scales for assessment of dry mouth*. In: Carpenter G, editor. *Dry mouth*. 2015; Berlin: Springer, 2015.
- Chambers MS, Jones CU, Biel MA, Weber RS, Hodge KM, Chen Y, Holland JM, Ship JA, Vitti R, Armstrong I, Garden AS, Haddad R (2007a). Open-label, long-term safety study of cevimeline in the treatment of postirradiation xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69**: 1369-1376.
- Chambers MS, Posner M, Jones CU, Biel MA, Hodge KM, Vitti R, Armstrong I, Yen C, Weber RS (2007b). Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**: 1102-1109.
- Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS (2007c). Radiation-induced xerostomia. *Head Neck* **29**: 58-63.
- Chan KK, Glenny AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H (2015). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **12**: CD010341.
- Chang MY, Rogers SN, Lowe D *et al* (2012). The Korean version of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for Patients with head and neck cancer, and its use in an initial validation study of 56 patients. *Int J Oral Maxillofacial Surgery* **41(10)**: 1201-5.
- Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA (2001). A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49**: 907-916.
- Cheng CQ, Xu H, Liu L *et al* (2016). Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Am Dent Assoc* **147(4)**: 236-243.
- Chiappelli F (2012). No strong evidence that any topical treatment is effective for relieving the sensation of dry mouth. *Evid Based Dent* **13**: 16-17.
- Cho JH, Chung WK, Kang W, Choi SM, Cho CK, Son CG (2008). Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med* **14**: 523-526.
- Chua DTT, Tian Y, Wei WI (2007). Late oral complications following radiotherapy for head and neck

- cancers. *Expert Rev Anti-cancer Ther* **7(9)**: 1215-1224.
- Clark LA, Watson D (1995). Constructing validity: basic issues in objective scale development. *Psychol Assess* **7**: 309– 319.
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS *et al* (2000). Assessing symptom distress in cancer patients: the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* **89(7)**: 1634-1646.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 3.0. Cancer Therapy Evaluation Program, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. May 28, 2009.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. June 14, 2010.
- Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM (2008): Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* **122**: 2811-2819.
- Cooper JS, Porter K, Mallin K *et al* (2009). National cancer database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck - J Sci Spec Head Neck* **31(6)**: 748-58.
- Corridore D, Campus G, Guerra F, Ripari F, Sale S, Ottolenghi L (2013). Validation of the Italian version of the Oral Health Impact Profile-14 (IOHIP-14). *Ann Stomatol (Roma)* **4(3-4)**:239-243.
- Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A (2003). Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. *J Dent Educ* **67**: 64-68.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995). Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **5**: 1341-1346.
- Criswell MA, Sinha CK (2001). Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia. *Laryngoscope* **111(6)**: 992-996.
- Cruz M, Marques D, Trindade R, Lopes M, Pereira R, Mata A (2014). Efeitos dos estimulantes gustativos da secreção salivar e a sua libertação de flúor na saliva. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* **55(1)**: 29-35.

- Curt GA, Breitbart W, Cella D *et al* (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: New findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* **5**: 353-360.
- Cushing AM, Sheiham A, Maizels J (1986). Developing socio-dental indicators - The social impact of dental disease. *Community Dent Health* **3**: 3-17.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM *et al* (2007). Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New England Journal of Medicine* **356(19)**: 1944–56.
- Daly ME, Lieskovsky Y, Pawlicki T, Yau J, Pinto H, Kaplan M, Fee WE, Koong A, Goffinet DR, Xing L, Le QT (2007). Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* **29**: 211-220.
- Daniels TE (1984). Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* **27**: 147-156.
- Daniels TE, Whitcher JP (1994). Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca - analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* **37**: 869-77.
- Daruwalla J, Christophi C (2006). Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review. *World J Surg* **30**: 2112-2131.
- Davies AN (2000). A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med* **14**: 197-203.
- Davies AN, Shorthose K (2007). Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **3**: CD003782.
- Davies AN, Shorthose K (2012). Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **8**: CD003782.
- Davies AN, Singer J (1994). A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *J Laryngol Otol* **108(8)**: 663-665.
- Davies AN, Thompson J (2015). Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **10**: CD003782.
- Davies AN. *Salivary gland dysfunction*. In: Davies A, Finlay I (editors). Oral care in advanced disease. Oxford: Oxford University, 2005.
- Dawes C (1974). Rhythms in salivary flow rate and composition. *Int J Chronobiol* **2**: 253-79.

- Dawes C (1987). Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* **66**: 648–653.
- Dawes C (2004). How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res* **38(3)**: 236-240.
- Dawes C (2008). Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc* **139**: 18S-24S.
- Dawes C, MacPherson LM (1993). The distribution of saliva and sucrose around the mouth during the use of chewing gum and the implications for site- specificity of caries and calculus deposition. *J Dent Res* **72**: 852-57.
- Dawes C, Ong BY (1973). Circadian rhythms in the flow rate and proportional contribution of parotid to whole saliva volume in man. *Arch Oral Biol* **18**: 1145–1153.
- Dawes C, Pedersen AM, Villa *et al* (2015). The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol* **60**: 863-74.
- Dawes C, Wood CM (1973). The contribution of oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* **18**: 337–342.
- Dawidson I, Angmar-Månsson B, Blom M *et al* (1998). Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of vasoactive intestinal polypeptide in the saliva of xerostomia sufferers. *Neuropeptides* **32**: 543-8.
- Dawidson I, Angmar-Månsson B, Blom M *et al* (1999). Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of calcitonin gene-related peptide in the saliva of xerostomia sufferers. *Neuropeptides* **33**: 244-50.
- Dawson LJ, Stanbury J, Venn N *et al* (2006). Antimuscarinic antibodies in primary Sjögren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* **54(4)**: 1165-73.
- de Graeff A, De L Jr, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA (2000). Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* **110**: 98-106.
- Deboni ALS, Giordani AJ, Lopes NNF *et al* (2012). Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer* **20**: 2903-2911.
- Deleyiannis FW, Weymuller EA, Coltrera MD (1997). Quality of life of disease-free survivors of advanced (stage III or IV) oropharyngeal cancer. *Head Neck* **19(6)**: 466-73.

- Delporte C, Miller G, Kagami H *et al* (1998). Safety of salivary gland-administered replication-deficient recombinant adenovirus in rats. *J Oral Pathol Med* **27**: 34-38.
- Delporte C, O'Connell BC, He X *et al* (1997). Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA to irradiated rat salivary glands. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**: 3268-3273.
- Denoix PF (1944). Nomenclature des cancer. *Bull Inst Nat Hyg* 69-73.
- Denoix PF (1952). Nomenclature des cancer. *Bull Inst Nat Hyg* 743-748.
- Dequanter D, Shala M, Paulus P, Lothaire P (2010). Cetuximab in the treatment of head and neck cancer: preliminary results outside clinical trials. *Cancer Management and Research* **2**: 165-68.
- Dhar V, Bhatnagar M (2009). Physiology and toxicity of fluoride. *Indian J Dent Res* **20**: 350-5.
- Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, van den Bogaert W (2008). The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer* **16(2)**: 171-9.
- Divaris K, Olshan AF, Smith J, Bell ME, Weissler MC, Funkhouser WK *et al* (2010). Oral health and risk for head and neck squamous carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes Control* **21**: 567-75.
- Döbrössy L (2005). Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* **24**: 9-17.
- Dodd MJ, Cho MH, Cooper BA *et al* (2010). The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* **14**: 101-110.
- Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM (2001). Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* **28**: 465-470.
- Dogon IL, Amdur BH, Bell K (1971). Observations on the diurnal variation of some inorganic constituents of human parotid saliva in smokers and non-smokers. *Arch Oral Biol* **16(1)**: 95-105.
- Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S (1989). Measuring quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol* **7**: 959-68.
- Dorr W, Noack R, Spekl K *et al* (2001). Modification of oral mucositis by keratinocyte growth factor: single radiation exposure. *Int J Radiat Biol* **77**: 341-347.
- Dost F, Farah CS. Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective. *Aust Dent J*

2013;58(1):11–7.

Dowd FJ (1999). Saliva and dental caries. *Dent Clin North Am* **43**: 579-97.

Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM (1976). Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer* **38**: 273-278.

du Toit DF, Nortjé C (2004). Salivary glands: applied anatomy and clinical correlates. *SADJ* **59(2)**: 65-6, 69-71, 73-4.

Ebrahimi A, Murali R, Gao K, Elliot MS, Clark JR (2010). The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* **117**: 4460-7.

Eccles JD (1978). Erosion of teeth by gastric contents. *Lancet* **2**: 479.

Eccles JD, Jenkins WG (1974). Dental erosion and diet. *J Dent* **2(4)**: 153-9.

Edgar WM (1990). Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J* **169**: 96-8.

Edgar WM (1992). Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* **172**: 305-12.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *Cancer Staging Manual*. 7ed. American Joint Committee on Cancer (AJCC). New York: Springer, 2010.

Edge SB, Compton CC (2010). The American Joint Committee on Cancer (AJCC); the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* **17**: 1471-4.

Edwards BK, Howe HL, Ries LA *et al* (2002). Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* **94**: 2766-2792.

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA (2001). Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50(3)**: 695-704.

Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, Scarantino C, Brizel D (2003a). How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol* **13(3)**: 226-234.

Eisbruch A, Ship JA, Dawson LA *et al* (2003b). Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *World J Surg* **27(7)**: 832-837.

Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA (1999). Dose, volume, and function relationships

- in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **45(3)**: 577-87.
- El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (editors). *World Health Organization Classification of Tumours - WHO classification of head and neck tumors*. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017.
- Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P (1999). A double-blind crossover trial of oral balance gel and biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* **35**: 132-7.
- Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL (1980). Quantitative relationship between *Candida albicans* and the clinical status of human subjects. *J Clin Microbiol* **12**: 475-476.
- Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P (2001). Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* **23**: 389-398.
- Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA (2002). The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **94(1)**: 39-44.
- Ericsson T, Lindberg A (1982). Clinical trial of a saliva stimulating tablet. Tandläkartidningen, Sweden.
- Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H *et al* (2008). Improved survival of patients human papillomavirus - positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute* **100(4)**: 261-9.
- Fan X, Konold TR. *Statistical Significance Versus Effect Size*. International Encyclopedia of Education. Elsevier, 2010.
- Featherstone JDB, Lussi A. *Understanding the Chemistry of Dental Erosion*. In: Lussi A, editor. *Dental Erosion From diagnosis to Therapy*. 1st ed. Basel: Karger, 2006.
- Fedele S, Wolff A, Strietzel F, López RM, Porter SR, Konttinen YT (2008). Neuroelectrostimulation in treatment of hyposalivation and xerostomia in Sjögren's syndrome: a salivary pacemaker. *J Rheumatol* **35(8)**: 1489-94.
- Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P (2003). Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* **30**: 1-18.
- Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Rullo R, Festa VM *et al* (2008). Oral manifestations of

adverse drug reactions: guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **22**: 681-91.

Femiano F, Rullo R, di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N (2011). A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **11**: e15-20.

Ferketich S (1991). Focus on psychometrics - aspects of item analysis. *Res Nurs Health* **14**: 165-168.

Ferlay J, Bray F, Steliarova-Foucher E, Forman D. *Cancer Incidence in Five Continents*. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Press, 2014.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M *et al* (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* **136**: E359-E386.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M *et al*. *GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide*. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Press, 2012.

Ferlito A, Rogers SN, Shaha AR, Bradley PJ, Rinaldo A (2003). Quality of life in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* **123(1)**: 5-7.

Ferraris MEG, Muñoz AC. *Histología y embriología bucodental* (2^a ed). Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2001.

Finkelstein MS, Tanner M, Freedman ML (1984). Salivary and serum IgA levels in a geriatric outpatient population. *J Clin Immunol* **4(2)**: 85-91.

Fischer DJ, Epstein JB (2008). Management of patients who have undergone head and neck cancer therapy. *Dent Clin North Am* **52**: 39-60.

Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore D, Spiegelhalter D, Cox D (1992): Quality of life measures in health care. I: Application and issues in assessment. *BMJ* **305**: 1074-1077.

Fleck MPA, Leal OF, Louzada S *et al* (1999). Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação da qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr* **21(1)**: 19-27.

Fleck MPA, Louzada S, Xavier *et al* (2000). Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida WHOQOL-bref. *Rev Saúde Pública* **34(2)**: 178-183.

Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley, 1986.

- Flink H, Tegelberg A, Thörn M, Lagerlöf F (2006). Effect of oral iron supplementation on unstimulated salivary flow rate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* **35**: 540-7.
- Forner L, Hyldegaard O, von Brockdorff AS, Specht L, Andersen E, Jansen EC *et al* (2011). Does hyperbaric oxygen treatment have the potential to increase salivary flow rate and reduce xerostomia in previously irradiated head and neck cancer patients? A pilot study. *Oral Oncol* **47**: 546-51.
- Fox NF, Xiao C, Sood A *et al* (2015). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **120(1)**: 22-28.
- Fox PC (1996). Differentiation of dry mouth etiology. *Adv Dent Res* **10**: 13-16.
- Fox PC (2007). Autoimmune diseases and Sjögren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci* **1098**: 15-21.
- Fox PC (2007). Autoimmune diseases and Sjögren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci* **1098**: 15-21.
- Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, Jackson W, Delapenha RA, Shiroky J, Baum BJ (1991). Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* **151**: 1149-1152.
- Fox PC, Busch KA, Baum BJ (1987). Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc* **115**: 581-584.
- Fox PC, Eversole LR. *Diseases of the salivary glands*. In: Silverman S Jr, Eversole LR, Truelove EL, eds. *Essentials of Oral Medicine*. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker, 2002.
- Fox RI, Stern M, Michelson P (2000). Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* **12(5)**: 391-8.
- Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R (1992). Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer* **28**: 457-462.
- Frisch MB. *QOLI: Quality of Life Inventory*. Minneapolis (MN): NCS, 1994.
- Fritz A, Percy C, Jack A *et al*. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva: WHO Press, 2000.
- Frost PM, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Fernandes-Naglik L, Walter JD, Ide M (2006). Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients. *Oral Dis* **12**: 57-62.

- Furia CLB, Vartanian JG, Toyota J, Kowalski LP, Carvalho AL (2005). Qualidade de vida em câncer de cabeça e pescoço: validação do FACT–HN para o português. *Anais do 4º Congresso da Fundação de Otorrinolaringologia*, Curitiba, p.81.
- Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV (2013). Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* **9**: CD009603.
- Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, Macluskey M, Chan KK, Conway DI (2010). Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **9**: CD006386.
- Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, Macluskey M, Chan KK, Conway DI (2011). Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **4**: CD006386.
- Furness S, Worthington HV, Bryan B, Birchenough S, McMillan R (2011). Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev* **12**: CD008934.
- Gallegos-Hernández JF (2006). Head and neck cancer. Risk factors and prevention. *Cir Cir* **74(4)**: 287-93.
- Galvão-Moreira KV, Santana T, da Cruz MCFN (2016). A closer look at strategies for preserving salivary function after radiotherapy in the head and neck region. *Oral Oncology* **60**: 137-41.
- Gambon DL, Brand HS, Nieuw Amerongen AV (2007). Acidic candies affect saliva secretion rates and oral fluid acidity. *Ned Tijdschr Tandheelkd* **114(8)**: 330-4.
- Gandara BK, Truelove EL (1999). Diagnosis and management of dental erosion. *J Contemp Dent Pract* **1**: 16–23.
- Gannot G, Lancaster HE, Fox PC (2000). Clinical course of primary Sjögren’s syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol* **27**: 1905-9.
- Ganzer H, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L, Murphy BA, Touger-Decker R (2015). The eating experience in long-term survivors of head and neck cancer: a mixed-methods study. *Support Care Cancer* **23(11)**: 3257-68.
- Garcia MK, Chiang JS, Cohen L *et al* (2009). Acupuncture for radiation-induced xerostomia in patients with cancer: a pilot study. *Head Neck* **31**: 1360–1368.
- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J *et al* (2002). Primary Sjögren syndrome: clinical and

- immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* **81**: 270-80.
- Gelbier MJ, Winter GB (1995). Absence of salivary glands in children with rampant dental caries: report of seven cases. *Int J Paediatr Dent* **5(4)**: 253-7.
- Gerdin EW, Einarson S, Jonsson M, Aronsson K, Johansson I (2005). Impact of dry mouth conditions on oral health-related quality of life in older people. *Gerodontology* **22(4)**: 219-26.
- Gerlach NL, Barkhuysen R, Kaanders JH, Janssens GO, Sterk W, Merckx MA (2008). The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* **37**: 255-259.
- Ghezzi EM, Lange LA, Ship JA (2000). Determination of variation of stimulated salivary flow rates. *J Dent Res* **79**: 1874-78.
- Ghezzi EM, Ship JA (2003). Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands. *J Dent Res* **82(10)**: 844-8.
- Ghezzi EM, Wagner-Lange LA, Schork MA et al (2000). Longitudinal influence of age, menopause, hormone replacement therapy, and other medications on parotid flow rates in healthy women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **55(1)**: M34-M42.
- Giertsen E, Scheie AA (1993). In vivo effects of fluoride, chlorhexidine and zinc ions on acid formation by dental plaque and salivary mutans streptococcus counts in patients with irradiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **29B(4)**: 307-12.
- Gil-Montoya JA, Guardia-López I, González-Moles MA (2008). Evaluation of the clinical efficacy of a mouthwash and oral gel containing the antimicrobial proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in elderly patients with dry mouth: a pilot study. *Gerodontology* **25**: 3-9.
- Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J (2016). Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **21(3)**: e355-366.
- Gilbert GH (2005). Racial and socioeconomic disparities in health from population-based research to practice-based research: the example of oral health. *J Dent Educ* **69**: 1003-1014.
- Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP (1993). Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community Dent Oral Epidemiol* **21**: 390-7.
- Gilbert J, Forastiere AA (2004). Organ preservation for cancer of the larynx: current indications and future directions. *Semin Radiat Oncol* **14(2)**: 167-77.

- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C (2015). Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* **33**: 3235-42.
- Gkavela G, Kossioni A, Lyrakos G, Karkazis H, Volikas K (2015). Translation and preliminary validation of the Greek version of the Xerostomia Inventory in older people. *Eur Geriatr Med* **6**:237-240.
- Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA (1986). Lymphomas of salivary glands. *Cancer* **58**: 699-704.
- Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, Macluskey M, Pavitt S, Chan KK, Brocklehurst P (2010). Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **12**: CD006387.
- Gliklich RE, Goldsmith TA, Funk GF (1997). Are head and neck specific quality of life measures necessary? *Head Neck* **19**(6): 474-80.
- Glore RJ, Spiteri-Staines K, Palleri V (2009). A patient with dry mouth. *Clinical Otolaryngology* **34**(4): 358-63.
- Gomes AS, Abegg C (2007). The impact of oral health on daily performance of municipal waste disposal workers in Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saúde Pública* **23**: 1707-14.
- Gómez I, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles PI, López-Jornet P, Suárez-Cunqueiro M, Diz-Dios P *et al* (2010). Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnosis delay? *Oral Dis* **16**: 333-42.
- Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J *et al* (2013a). The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial. *Depression and Anxiety* **30**: 137-142.
- Gómez-Moreno G, Cabrera-Ayala, Aguilar-Salvatierra A *et al* (2014). Evaluation of the efficacy of a topical sialogogue spray containing malic acid 1% in elderly people with xerostomia: a double-blind, randomized clinical trial. *Gerodontology* **31**(4): 274-80.
- Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A *et al* (2013b). Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **18**(1): e49-55.
- Gorin SS, Heck JE (2004). Meta-analysis of the efficacy of tobacco counseling by health care providers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**(12): 2012-2022.
- Gouveia-Sobrinho E, Carvalho M, Franzi S (2001). Aspectos e tendências da avaliação da qualidade de vida de doentes com câncer da cabeça e pescoço. *Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia* **4**(15): 1-7.

- Grant DA, Stern IB, Listgarten MA, editors. *Saliva*. In: *Periodontics*. 6th ed. St Louis: CV Mosby, 1988.
- Greenwood TW, Gilchrist AG (1973). Hyperbaric oxygen and wound healing in post-irradiation head and neck surgery. *Br J Surg* **60**: 394-397.
- Grégoire V, De Neve W, Eisbruch A, lee N, van den Weyngarert D, Gestel DV (2007). Intensity-modulated radiation therapy for head an neck carcinoma. *The Oncologist* **12**: 555-564.
- Gritz ER, Carmack CL, de Moor C *et al* (1999). First year after head and neck cancer: quality of life. *J Clin Oncol* **17**: 352-60.
- Grundmann O, Fillinger JL, Victory KR, Burd R, Limesand KH (2010). Restoration of radiation therapy-induced salivary gland dysfunction in mice by post therapy IGF-1 administration. *BMC Cancer* **10**: 417.
- Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH (2009). Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res* **88**: 894-903.
- Gu Q, Dillon CF, Burt VL (2010). Prescription drug use continues to increase: U.S. pre- scription drug data for 2007-2008. *NCHS Data Brief* **42**: 1-8.
- Guchelaar H-J, Vermes A, Meerealdt JH (1997). Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Supportive Care in Cancer* **5(4)**: 281-8.
- Guggenheimer J, Moore PA (2003). Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *JADA* **134(1)**: 61-69.
- Guillemin F, Bombardier C, Beaton DE (2000). Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* **6(12)**: 1417-1432.
- Gunn GB, Mendoza TR, Fuller CD *et al* (2013). High symptom burden prior to radiation therapy for head and neck câncer: a patient-reported outcomes study. *Head Neck* **35(10)**: 1490-8.
- Gunn GB, Mendoza TR, Garden AS *et al* (2011). Patient-reported fatigue in head and neck cancer survivors. *J Clin Oncol* **29(suppl)**: abstr 5523.
- Guo L, Gao R, Xu J, Jin L, Cotrim AP, Yan X *et al* (2014). AdLTR2EF1a-FGF2-mediated prevention of fractionated irradiation-induced salivary hypofunction in swine. *Gene Ther* **21**: 866-73.
- Gupta B, Johnson NW (2014). Emerging and established global life-style risk factors for cancer of the upper aero-digestive tract. *Asian Pac J Cancer Prev* **15**: 5983-5991.
- Gupta B, Johnson NW, Kumar N (2016). Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge. *Oncology* **91(1)**: 13-23.

- Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwall JP (2018). Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* **13(7)**: e0200137.
- Haddad P, Karimi M (2002). A randomized, double-blind, placebo- controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol* **64(1)**: 29-32.
- Haddad RI, Shin DM (2008). Recent advances in head and neck cancer. *New Engl J Med* **359**: 1143-54.
- Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS *et al* (1999). Creation of human cells with defined genetic elements. *Nature* **400**: 464-468.
- Hahnel S, Behr M, Handel G, Bürgers R (2009). Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia - a review. *Support Care Cancer* **17**: 1331-1343.
- Hai B, Yang Z, Shangguan L, Zhao Y, Boyer A, Liu F (2012). Concurrent transient activation of Wnt/b-catenin pathway prevents radiation damage to salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **83**: 109-16.
- Hakim SG, Benedek GA, Su YX, Jacobsen HC, Klinger M, Dendorfer A *et al* (2012). Radioprotective effect of lidocaine on function and ultrastructure of salivary glands receiving fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**: e623-30.
- Hamburger J (2001). Sjögren's syndrome as seen by an oral physician. *Scand J Rheumatol Suppl* **115**: 34-9.
- Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J *et al* (2006). Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *International Journal of Cancer* **119(11)**: 2620-3.
- Hanahan D, Weinberg RA (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* **100**: 57-70.
- Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, Oxberry SG (2014). Systematic literature review: xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* **3(3)**: 881-8.
- Hanna EY, Mendoza TR, Rosenthal DI, Gunn GB, Sehra, Yucel E, Cleeland CS (2015). The symptom burden of treatment-naïve patients with head and neck cancer. *Cancer* **121(5)**: 766-73.
- Hara AT, Zero DT (2008). Analysis of the erosive potential of calcium-containing acidic beverages. *Eur J Oral Sci* **116**: 60-5.
- Harding SA, Hodder SC, Courtney DJ, Bryson PJ (2008). Impact of perioperative hyperbaric oxygen therapy

- on the quality of life of maxillofacial patients who undergo surgery in irradiated fields. *Int J Oral Maxillofac Surg* **37**: 617-624.
- Hassan SJ, Weymuller Jr EA (1993). Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck* **15(6)**: 485-96.
- He SL, Wang JH, Li M (2013). Validation of the Chinese version of the Summated Xerostomia Inventory (SXI). *Qual Life Res* **22**:2843-2847.
- He X, Kuijpers GA, Goping G *et al* (1998). A polarized salivary cell monolayer useful for studying transepithelial fluid movement in vitro. *Pflugers Arch* **435**: 375-381.
- Hennessy CH, Moriarty DG, Zack MM, Scherr PA, Brackbill R. Measuring health-related quality of life for public health surveillance. *Public Health Rep* **109(5)**: 665-672.
- Hensen BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA (2001). Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncology* **37(1)**: 84-93.
- Hjermstad M, Bergenmar M, Fisher SE *et al* (2012). The EORTC QLQ-OH17: a supplementary module to the EORTC QLQ-C30 for assessment of oral health and quality of life in cancer patients. *Eur J Cancer* **48(14)**: 2203-2211.
- Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD *et al* (2007). Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist* **12(suppl 1)**: 4-10.
- Holmberg KV, Hoffman MP (2014). Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci* **24**: 1-13.
- Hopcraft MS, Tan C (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal* **55**: 238-244.
- Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G *et al* (1983). Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: a 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* **1(1)**: 77-82.
- Horswill CA, Stofan JR, Horn MK, Eddy DE, Murray R (2006). Effect of exercise and fluid consumption on salivary flow and pH. *Int J Sports Med* **27(6)**: 500-4.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M *et al*. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.

- Humphrey SP, Williamson RT (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* **85**: 162-9.
- Ialongo C (2016). Understanding the effect size and its measures. *Biochemiamedica* **26(2)**: 150-163.
- Ikebe K, Matsuda K, Morii K *et al* (2007). Impact of dry mouth and hyposalivation on oral health-related quality of life of elderly Japanese. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **103**: 216-222.
- Ilhan B, Cal E, Dündar N, Güneri P, Daghan S (2014). Oral health-related quality of life among institutionalized patients after dental rehabilitation. *Geriatr Gerontol Int* **15(10)**: 1151-7.
- International Union Against Cancer (UICC). *Clinical Stage Classification and Presentation of Results, Malignant Tumours of the Breast and Larynx*. Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics. Paris: UICC, 1958.
- Ismail AI, Tellez M, Pitts NB *et al* (2013). Caries management pathways preserve dental tissues and promote oral health. *Community Dent Oral Epidemiol* **41(1)**: e12-e40.
- Itthagarun A, Wei SH (1997). Chewing gum and saliva in oral health. *J Clin Dent* **8**: 159-62.
- Izutsu KT, Truelove EL, Bleyer WA, Anderson WM, Schubert MM, Rice JC (1981). Whole saliva albumin as an indicator of stomatitis in cancer therapy patients. *Cancer* **48(6)**: 1450-1454.
- Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, Terrel JE, Murdoch-Kinch C, Eisbruch A (2005). Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63**: 725-731.
- Jager DHJ, Bots CP, Forouzanfar, Brand HS (2018). Clinical oral dryness score: evaluation of a new screening method for oral dryness. *Odontology* **106(4)**: 439-444.
- Jayaprakash V, Natarajan KK, Moysich KB, Rigual NR, Ramnath N, Natarajan N *et al* (2008). Wood dust exposure and the risk of upper aero-digestive and respiratory cancers in males. *Occup Environ Med* **65**: 647-654.
- Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA *et al* (2010). A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* **116**: 3513-3520.
- Jedel E (2005). Acupuncture in xerostomia - a systematic review. *J Oral Rehabi* **32**: 392-6.

- Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van Der Reijden W, Leemans R, Smeele L *et al* (2001). The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol* **59**: 157-60.
- Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA (2007). Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69**: 751-760.
- Jensdottir T, Nauntofte B, Buchwald C, Bardow A (2005). Effects of sucking acidic candy on whole-mouth saliva composition. *Caries Res* **39**: 468-74.
- Jensdottir T, Nauntofte B, Buchwald C, Bardow A (2007). Effects of calcium on the erosive potential of acidic candies in saliva. *Caries Res* **41**: 68-73.
- Jensdottir T, Nauntofte B, Buchwald C, Hansen HS, Bardow A (2006). Effects of sucking acidic candies on saliva in unilaterally irradiated pharyngeal cancer patients. *Oral Oncol* **42(3)**: 317-322.
- Jensen SB (2016). AAOM Clinical Practice Statement: subject - clinical management of cancer therapy-induced salivary gland hypofunction and xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol* **122(3)**: 310-312.
- Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B (2003). Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* **11**: 207-225.
- Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A *et al* (2010a). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* **(8)**: 1039-60.
- Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A *et al* (2010b). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* **(8)**: 1061-79.
- Jenson L, Budenz AW, Featherstone JD, Ramos-Gomez FJ, Spolsky VW, Young DA (2007). Clinical protocols for caries management by risk assessment. *J Calif Dent Assoc* **35(10)**: 714-723.
- Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Liu R, McGaw T, Hofmann H, Robinson D, Hanson J, Barnaby P (2003). Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiother Oncol* **66**: 283-289.
- Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L (2000). Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **46(1)**: 7-11.

- Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho MM, Freire AR (2007). A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* **43**: 137-142.
- Johns ME (1977). Salivary glands - anatomy and embriology. *Otolaryngol Clin North Am* **10**: 261-271.
- Johnson G, Barenthin I, Westphal P (1984). Mouth dryness among patients in long-term hospitals. *Gerodontology* **3**: 197-203.
- Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, Muscoplat CC, Gallagher SC (1993). Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* **329**: 390-395.
- Johnston LL (2014). Caries experience and overall health status. *Oral Health Prev Dent* **12(2)**: 163-70.
- Jonsson R, Bowman SJ, Gordon TP. *Sjögren's syndrome in arthritis and allied conditions*. In: Koopan WJ, Moreland LW, editors. *A textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
- Jonsson R, Kroneld U, Bächman K, Magnusson B, Tarkowski A (1993). Progressiona of sialadenitis in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* **32**: 578-81.
- Jorge AOC, Totti MAG, Almeida OP, Scully C (1993). Oral candidiasis established in the sialoadenectomised rat. *J Oral Pathol Med* **22**: 54-56.
- Juniper EF, Gordon HG, Roman J. *How to develop and validate a new health-related quality of life instrument*. In: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trial*. Lippincott-Raven: Philadelphia, 1996.
- Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica* (9^a ed). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- Kaae JK, Stenfeldt L, Eriksen JG (2016). Xerostomia after radiotherapy for oral and oropharyngeal cancer: increasing salivary flow with tasteless sugar-free chewing gum. *Front Oncol* **6(111)**: 1-6.
- Kagami H, O'Connell BC, Baum BJ (1996). Evidence for the systemic delivery of a transgene product from salivary glands. *Hum Gene Ther* **7**: 2177-2184.
- Kagami H, Wang S, Hai B (2008). Restoring the function of salivary glands. *Oral Dis* **14**: 15-24.
- Karbach J, Walter C, Al-Nawas B (2012). Evaluation of saliva flow rates, *Candida* colonization and susceptibility of *Candida* strains after head and neck radiation. *Clin Oral Investig* **16(4)**: 1305-1312.

- Kassan SS, Moutsopoulos HM (2004). Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* **164(12)**: 1275-1284.
- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM *et al* (1978). Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* **89**: 888-92.
- Katchburian E, Arana V. *Histologia e embriologia oral*. São Paulo: Editorial Médica Panamericana, 1999.
- Kato H, Kanematsu M, Toida M, Kawaguchi T, Shibata T, Kajita K *et al* (2011). Salivary gland function evaluated by diffusion-weighted MR imaging with gustatory stimulation: preliminary results. *J Magn Reson Imaging* **34(4)**: 904-9.
- Kawashima M (2004). Chemoradiotherapy for head and neck cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* **9**: 421-434.
- Keene HJ, Daly T, Brown LR *et al* (1981). Dental caries and *Streptococcus mutans* prevalence in cancer patients with irradiation-induced xerostomia: 1–13 years after radiotherapy. *Caries Res* **15**: 416-427.
- Kerr AR, Corby PM, Shah SS, Epler M, Fisch GS, Norman RG (2010). Use of a muco-adhesive disk for relief of dry mouth: a randomized, double-masked, controlled crossover study. *J Am Dent Assoc* **141**: 1250-6.
- Khalessi AM, Pack ARC, Thomson WM, Tompkins GR (2004). An in vivo study of the plaque control efficacy of Persica: a commercially available herbal mouthwash containing extracts of *Salvadora persica*. *International Dental Journal* **54(5)**: 279–283.
- Khosravani N, Birkhed D, Ekström J (2009). The cholinesterase inhibitor physostigmine for the local treatment of dry mouth: a randomized study. *Eur J Oral Sci* **117(3)**: 209-217.
- Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Luckel H (2006). Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* **7(4)**: 326-35.
- Kim JH, Ahn HJ, Choi JH, Jung DW, Kwon JS (2014). Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil* **41(3)**: 226-235.
- Kitamura H. *Embriology of the mouth and related structures*. Tokyo: Maruzen, 1989.
- Kitasako Y, Moritsuka M, Foxton RM, Ikeda M, Tagami J, Nomura S (2005). Simplified and quantitative saliva buffer capacity test using a hand-held pH meter. *Am J Dent* **18(3)**: 147-50.
- Klein J, Livergant J, Ringash J (2014). Health related quality of life in head and neck cancer treated with

- radiation therapy with or without chemotherapy: a systematic review. *Oral Oncology* **50**: 254-262.
- Kleinegger CL (2007). Dental management of xerostomia – opportunity, expertise, obligation. *J Calif Dent Assoc* **35(6)**: 417-24.
- Kluthcovsky ACGC, Kluthcovsky FA (2009). O WHOQOL-bref, um instrumento para avaliar qualidade de vida: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* **31(3)**: suppl 0.
- Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, Bleckmann C, Brenner W, Mester J *et al* (1999). Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* **27(1)**: 20-6.
- Knox S, Hoffman MP. *Salivary gland development*. Ames, Blackwell Publications, 2008.
- Kojima T, Kanemaru S, Hirano S, Tateya I, Suehiro A, Kitani Y *et al* (2011). The protective efficacy of basic fibroblast growth factor in radiation-induced salivary gland dysfunction in mice. *Laryngoscope* **121**: 1870-5.
- Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ (2007). Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *The Oncologist* **12**: 738-747.
- Kreimer AR, Clifford GM, Snijders PJ *et al* (2005). HPV16 semiquantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* **115**: 329–332.
- Krishna Rao SV, Meija G, Roberts-Thomson K, Logan R (2013). Epidemiology of oral cancer in Asia in the past decade - an update (2000-2012). *Asian Pac J Cancer Prev* **14**: 5567-77.
- Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C (2016). Oral cancer: etiology and risk factors - a review. *JCRP* **12(2)**: 458-463.
- Kushnir D, Zusman SP, Robinson PG (2004). Validation of a Hebrew version of the Oral Health Impact Profile 14. *J Public Health Dent* **64(2)**:71-75.
- Lagalla G, Millevolte M, Capecci M *et al* (2006). Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* **21(5)**: 704-707.
- Lajer C, Buchwald C, Nauntofte B, Specht L, Bardow A, Jensdottir T (2009). Erosive potential of saliva stimulating tablets with and without fluoride in irradiated head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* **93(3)**: 534-8.
- Langendijk JA (2007). New developments in radiotherapy of head and neck cancer: higher precision with less patient discomfort? *Radiother Oncol* **85**: 1-6-

- Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ (2008). Impact of late treatment- related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* **26**: 3770-3776.
- Langius A, Bjorvell H, Lind MG (1993). Oral- and pharyngeal- cancer patients' perceived symptoms and health. *Cancer Nurs* **16**: 214-221.
- Leake JL (1990). An index of chewing ability. *J Public Health Dent* **50**: 262-7.
- Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcao DP, Faber J, Zanotta P (2010). Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology* **27(2)**: 129-133.
- Leao A, Sheiham A (1996). The development of a socio-dental measure of dental impacts on daily living. *Community Dent Health* **13**: 22-6.
- Lee J, Koh JH, Kwok S-K, Park S-H (2016). Translation and validation of a Korean version of the xerostomia inventory in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Korean Med Sci* **31**:724-728.
- Leemans CR, Boudewijn JM, Braakhuis BM, Brakenhoff RH (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Rev Cancer* **11**: 9-22.
- Lenander-Lumikari M, Loimaranta V (2000). Saliva and dental caries. *Adv Dent Res* **14(1)**: 40-47.
- León S, Bravo-Cavicchioli D, Correa-Beltrán G, Giacaman RA (2014). Validation of the Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14Sp) in elderly Chileans. *BMC Oral Health* **14(1)**:95.
- LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, Gallagher SC, Muscoplat CC (1993). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* **11(6)**: 1124-1131.
- Lewith G, Jones CU, Waldron J. *Clinical research in complementary therapy: principles, problems and solutions*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001.
- Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K *et al* (2013). Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* **7**: 211-23.
- Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R *et al* (2006). High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* **24(36)**: 5630–6.

- Lim JY, Yi T, Choi JS, Jang YH, Lee S, Kim HJ *et al* (2013). Intraglandular transplantation of bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells for amelioration of post-irradiation salivary gland damage. *Oral Oncol* **49**: 136-43.
- Limesand KH, Avila JL, Victory K, Chang HH, Shin YJ, Grundmann O *et al* (2010). IGF-1 preserved salivary gland function following fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **78**: 579-86.
- Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A (2003). Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **57**: 61-70.
- Lin CY, Chang FH, Chen CY, Huang CY, Hu FC, Huang WK *et al* (2011). Cell therapy for salivary gland regeneration. *J Dent Res* **90**: 341-6.
- Linardoutsos G, Rapidis AD, Lowe D, Bramis I, Rogers SN (2014). Development of the Greek version of the University of Washington Quality of Life questionnaire for patients with head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg* **42(5)**: 601-7.
- Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P *et al* (2013). Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* **49**: 1-8.
- Lingström P, Birkhed D (1993). Plaque pH and oral retention after consumption of starchy snack products at normal and low salivary secretion rate. *Acta Odontol Scand* **51**: 379-388.
- Lippman SM, Hong WK (2001). Molecular markers of the risk of oral cancer. *N Eng J Med* **344**: 1323-5.
- List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, Vokes E (1996). The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer* **77(11)**: 2294-301.
- Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, Keene HJ (1990). Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **70**: 724-729.
- Liu X, Cotrim A, Teos L, Zheng C, Swaim W, Mitchell J *et al* (2013). Loss of TRPM2 function protects against irradiation-induced salivary gland dysfunction. *Nat Commun* **4**: 1515.
- Locker D (1988). Measuring oral health: A conceptual framework. *Community Dent Health* **5**: 3-18.
- Locker D (1993). Subjective reports of oral dryness in an older adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* **21**: 165-168.
- Locker D, Allen F (2007). What do measures of 'oral health-related quality of life' measure? *Community*

- Dent Oral Epidemiol* **35**: 401-11.
- Locker D, Grushka M (1987). Prevalence of oral and facial pain and discomfort: Preliminary results of a mail survey. *Community Dent Oral Epidemiol* **15**: 169-72.
- Locker D, Jokovic A, Clarke M (2004). Assessing the responsiveness of measures of oral health-related quality of life. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **32(1)**: 10-18.
- Locker D, Miller Y (1994). Evaluation of subjective oral health status indicators. *J Public Health Dent* **54**: 167-176.
- Locker D. *Concepts of oral health, disease and the quality of life*. In: Slade GD, editor. *Measuring oral health and quality of life*. Chapel Hill: University of North Carolina; 1997.
- Locker D. *Social and psychological consequences of oral disorders*. In: *Turning strategy into action*. Edited by: Kay EJ. Manchester: Eden Bianchipress, 1995.
- Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS *et al* (1995). Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc* **43(4)**: 401-7.
- Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, Kampinga HH, de Haan G, Coppes RP (2008). Keratinocyte growth factor prevents radiation damage to salivary glands by expansion of the stem/progenitor pool. *Stem Cells* **26**: 2595–601.
- Lombaert IMA, Brunsting JF, Weirenga PK, Faber H, Stokman MA, Kok T *et al* (2008). Rescue of salivary gland function after stem cell transplantation in irradiated glands. *PLoS ONE* **3**: 1-14.
- Loncar B, Stipetic MM, Baricevic M, Risovis D (2011). The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomedicine and Laser Surgery* **29(3)**: 171-5.
- Lopes CO, Mas JRI, Zângaro RA (2006). Low-level laser therapy in the preservation of radiotherapy-induced xerostomia and oral mucositis. *Radiol Bras* **39(2)**: 131-136.
- López-Jornet MP, García-Teresa G, Viñas M, Vinuesa T (2011). Clinical and antimicrobial evaluation of a mouthwash and toothpaste for xerostomia: a randomized, double-blind, crossover study. *Journal of Dentistry* **39**: 757-763.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A (2006). A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med* **35(4)**: 244-8.
- Lourenço RSP (2017). Xerostomia e qualidade de vida: tradução e validação da xerostomia-related quality of

life scale (XeQoLS) para a população portuguesa de cuidados paliativos. Faculdade de Medicina de Lisboa. Universidade de Lisboa.

Lovelace TL, Fox NF, Sod AJ, Nguyen SA, Day TA (2014). Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **117(5)**: 595-607.

Lussi A, Jaeggi T (2006). Occupation and sports. *Monogr Oral Sci* **20**: 106–111.

Lussi A, Jaeggi T, Zero D (2004). The role of diet in the aetiology of dental erosion. *Caries Res* **38(Sup1)**: 34–44.

Ma C, Xie J, Chen Q, Wang G, Zuo S (2009). Amifostine for salivary glands in high-dose radioactive iodine treated differentiated thyroid cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev* **4**: CD007956.

Maasland DH, van der Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ (2015). Consumption of vegetables and fruits and risk of subtypes of head-neck cancer in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer* **136**: E396-409.

Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki B *et al* (1991). Salivary Gland Hypofunction/ Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). Acute mucositis in the stimulated oral mucosa of patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* **22**: 7-11.

Maguire P, Selby P (1989). Assessing quality of life in cancer patients. *Br J Cancer* **60(3)**: 437-40.

Makkonen TA, Tenovu J, Vilja P, Heimdahl A (1986). Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **62**: 270-275.

Mallinson T, Cella D, Cashy J *et al* (2006). Giving meaning to measure: Linking self-reported fatigue and function to performance of everyday activities. *J Pain Symptom Manage* **31**: 229-241.

Malouf JG, Aragon C, Henson BS, Eisbruch A, Ship JA (2003). Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients. *Cancer Detect Prev* **27**: 305-310.

Marcotte H, Lavoie MC (1998). Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev* **62(1)**: 71-109.

Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE (2013). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* **7**: CD002279.

- Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, Purdy JE, Lee F (1981). The effects of radiation of parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **7**: 1013-1019.
- Marques DNS, Mata ADSP, Vaz Patto JM, Barcelos FAD, Amaral JPAR, Oliveira MCMO, Ferreira CGC (2011). Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow in patients with Sjögren's syndrome: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med* **40(10)**: 785-792.
- Martín M, Marín A, López M *et al* (2017). Products based on olive, betaine, and xylitol in the post-radiotherapy xerostomia. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* **22**: 71-76.
- Martinel Lamas DJ, Carabajal E, Prestifilippo JP, Rossi L, Elverdin JC, Merani S *et al* (2013). Protection of radiation-induced damage to the hematopoietic system, small intestine and salivary glands in rats by JNJ7777120 compound, a histamine H4 ligand. *PLoS ONE* **8**: 1-13.
- Martinez-Madrigal F, Micheau C (1989). Histology of the major salivary glands. *Am J Surg Pathol* **13(10)**: 879-99.
- Maruccia M, Onesti MG, Parisi P, Cigna E, Troccola A, Scuderi N (2012). Lip cancer: a 10 year retrospective epidemiological study. *Anticancer Res* **32**: 1543-1546.
- Marunick MT, Seyedsadr M, Ahmad K, Klein B (1991). The effect of head and neck cancer treatment on whole salivary flow. *J Surg Oncol* **48**: 81-86.
- Marx RE (1983). Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* **41**: 283-288.
- Mata ADSP, da Silva Marques DN, Freitas FMF, de Almeida Rato Amaral JP, Trindade RTVMR, Barcelos FAD, Vaz Patto JM (2012). Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Diseases* **18**: 293-298.
- Mata ADSP, Silva Marques DN, Silveira JML, Marques JROF, Melo Campos Felino ET, Guilherme NFRPM (2009). Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Diseases* **15**: 220-228.
- Matear DW, Locker D, Stephens M, Lawrence HP (2006). Associations between xerostomia and health status indicators in the elderly. *J R Soc Health* **126**: 79-85.
- Maupome G, Peters D, Rush WA, Rindal B, White BA (2006). The relationship between cardiovascular xerogenic medication intake and the incidence of crown/root restorations. *J Public Health Dent* **66**: 49-56.
- McCallum J (1995). The SF 36 in an Australian sample: validating a new, generic health status measure.

Australian Journal of Public Health **19**: 160-166.8.

McDowell JD (2006). An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* **39**: 277-294.

McHorney CA, Tarlov AR (1995). Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res* **4**: 293-307.

McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JFR, Sherbourne CD (1994). The MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF 36): 3. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical Care* **32**: 40-66.

McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE (1993). The MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF36): 2. Psychometric and clinical tests of validity measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* **31**: 247-263.

McMahon S, Chen AY (2003). Head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* **22**: 21-24.

Medina VA, Prestifilippo JP, Croci M, Carabajal E, Bergoc RM, Elverdin JC *et al* (2011). Histamine prevents functional and morphological alterations of submandibular glands induced by ionising radiation. *Int J Radiat Biol* **87**: 284-92.

Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A (2006). Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66**(2): 445-453.

Meneses RF. *Promoção da qualidade de vida em doentes crónicos: contributos no contexto das epilepsies focais*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2005.

Mercadante V, Hamad AA, Lodi G, Porter S, Fedele S (2017). Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* **66**: 64-74.

Mercadante V, Lodi G, Porter S, Fedele S (2015). On management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and xerostomia in patients with oral or head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **119**: 120-1.

Mese H, Matsuo R (2007). Salivary secretion, taste and hyposalivation. *Journal of Oral Rehabilitation* **34**(10): 711-23.

Meurman JH, Frank RM (1991a). Scanning electron microscopic study of the effect of salivary pellicle on

- enamel erosion. *Caries Res* **25**: 1–6.
- Meurman JH, Frank RM (1991b). Progression and surface ultrastructure of in vitro caused erosive lesions in human and bovine enamel. *Caries Res* **25(2)**: 81-87.
- Meurman JH, Murtomaa H (1986). Effect of efervescente vitamin C preparations on bovine teeth and on some clinical and salivary parameters in man. *Scand J Dent Res* **94**: 491-9.
- Michaelsen SH, Gronhoj C, Michaelsen JH, Friberg J, von Buchwald C (2017). Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *European Journal of Cancer* **78**: 91-102.
- Middel B, van Sonderen E (2002). Statistical significant change versus relevant or important change in (quasi) experimental design: some conceptual and methodological problems in estimating magnitude of intervention-related change in health services research. *International journal of integrated care* **2**: e15.
- Millard HD, Mason DK, editors. *Third World Workshop on Oral Medicine*. Ann Arbor (MI): University of Michigan, 1998.
- Minton O, Richardson A, Sharpe M *et al* (2011). Psychostimulants for the management of cancer- related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* **41**: 761-767.
- Mitchell SA (2010). Cancer-related fatigue: State of the science. *PM R* **2**: 364-383.
- Moen I, Stuhr LE (2012). Hyperbaric oxygen therapy and cancer - a review. *Target Oncol* **7**: 233-242.
- Moinpour CM, Feigl P, Metch B, Hayden KA, Meyskens FL, Crowley J (1989). Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst* **81(7)**: 485-95.
- Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttenberger R (2005). Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy - a prospective crossover study. *Strahlenther Onkol* **181(4)**: 231-236.
- Montazeri A, Harirchi I, Vahdani M *et al* (1999). The European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30): translation and validation study of the Iranian version. *Supportive Care Cancer* **7(6)**: 400-6
- Moore PA, Guggenheimer J (2008). Medication-induced hyposalivation: etiology, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent* **29(1)**: 50-55.
- Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF (2000). The epidemiology of mouth cancer: a review of

global incidence. *Oral Dis* **6**: 65-74.

Morales-Bozo I, Ortega-Pinto A, Alcayaga GR *et al* (2017). Evaluation of the effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders. *Gerodontology* **34(1)**: 42-48.

Morales-Bozo I, Rojas G, Ortega-Pinto A, Espinoza I, Soto L, Plaza A *et al* (2012). Evaluation of the efficacy of two mouthrinses formulated for the relief of xerostomia of diverse origin in adult subjects. *Gerodontology* **29**: e1103-12.

Moritsuka M, Kitasako Y, Burrow MF, Ikeda M, Tagami J, Nomura S (2006). Quantitative assessment for stimulated saliva flow rate and buffering capacity in relation to different ages. *J Dent* **34(9)**: 716-20.

Morris MM, Schmidt-Ullrich RK, DiNardo L, Manning MA, Silverman L, Clay L, Johnson CR, Amir C (2002). Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **52**: 918-928.

Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA *et al* (2003). Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* **21**: 4635-4641.

Morton RP, Izzard ME (2003). Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg* **27(7)**: 884-9.

Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST (2011). Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Diseases* **17**: 550-559.

Moss SJ (1998). Dental erosion. *Int Dent J* **48**: 529–539.

Mouly S, Orler JB, Tillet Y *et al* (2007). Efficacy of a new oral lubricant solution in the management of psychotropic drug-induced xerostomia - a randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* **27**: 437-443.

Mowry SE, LoTempio MM, Sadeghi A, Wang KH, Wang MB (2006). Quality of life outcomes in laryngeal and oropharyngeal cancer patients after chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* **135**: 565-570.

Murphy BA, Deng J (2015). Advances in supportive care for late effects of head and neck cancer. *J Clin Oncol* **33(29)**: 3314-21.

Myers RA, Marx RE (1990). Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr* **9**: 151-7.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nagy K, Urban E, Fazekas O, Thurzo L, Nagy E (2007). Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofacial Surg* **18**: 1157-64.
- Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology: development, structure, and function* (9th ed). St. Louis, Elsevier, 2018.
- Nanduri LSY, Lombaert IMA, Van Der Zwaag M, Faber H, Brunsting JF, van Os RP et al (2013). Salisphere derived c-Kit⁺ cell transplantation restores tissue homeostasis in irradiated salivary gland. *Radiother Oncol* **108**: 458-63.
- Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC (2009). Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology* 2009; **97**: 76–83.
- Narhi TO (1994). Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* **73**: 20-25.
- Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A *et al* (1992). Association between salivary flow rate and the use of systemic medication among 76-, 81-, and 86-year-old inhabitants in Helsinki, Finland. *J Dent Res* **71**: 1875-1880.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference (1990). Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment. Bethesda, MD, USA, April 17–19, 1989. *NCI Monogr* **9**: 1-184.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Consensus Statement (1989). Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement* **7**: 1-11.
- Navabi N, Nakhaee N, Mirzadeh A (2010). Validation of a Persian Version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14). *Iran J Public Health* **39(4)**:135-139.
- Navazesh M (1993). Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad* **694**: 72-77.
- Navazesh M, Christensen CM (1982). A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res* **61(10)**: 1158-1162.
- Navazesh M, Christensen CM, Brightman VJ (1992). Clinical criteria for diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* **71**: 1363-1369.
- Navazesh M, Kumar SK (2008). Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc* **139**: Suppl 35S-40S.
- Navazesh M, Kumar SK (2009). Xerostomia: prevalence, diagnosis, and management. *Compend Contin Educ*

Dent **30(6)**: 326-328, 331-332.

Navazesh M, Wood G, Brightman VJ (1995). Relationship between salivary flow rates and *Candida albicans* counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **80**: 284-288.

Nazar G, Garmendia ML, Royer M, McDowell JA, Weymuller Jr EA, Yueh B (2010). Spanish validation of the University of Washington Quality of Life questionnaire for head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surgery* **143(6)**: 801–7.e801–802.

Nevens D, Nuyts S (2016). The role of stem cells in the prevention and treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer Med* **5**: 1147-53.

Ng MK, Porceddu SV, Milner AD, Corry J, Hornby C, Hope G, Rischin D, Peters LJ (2005). Parotid-sparing radiotherapy: does it really reduce xerostomia? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **17**: 610-617.

Ní Riordáin R, Shirlaw P, Alajbeg *et al* (2015). World Workshop on Oral Medicine VI: Patient-reported outcome measures and oral mucosal disease - current status and future direction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* **120(2)**: 152-160.e11.

Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M (2017). Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Brazilian Oral Research* **31(0)**: e14.

Nunnally JC, Bernstein IR. *Psychometric theory*. New York: McCraw-Hill, 1994.

Nyarady Z, Nemeth A, Ban A *et al* (2006). A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radio- therapy of head and neck cancer. *Anticancer Res* **26(2B)**: 1557-1562.

O’Connell AC, Baccaglini L, Fox PC *et al* (1999). Safety and efficacy of adenovirus-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated parotid glands of non- human primates. *Cancer Gene Ther* **6**: 505-513.

O’Connell BC, Ten Hagen KG, Lazowski KW *et al* (1995). Facilitated DNA transfer to rat submandibular gland in vivo and GRP-Ca gene regulation. *Am J Physiol* **268(6 Pt 1)**: G1074-G1078.

O’Connell BC, Xu T, Walsh TJ *et al* (1996). Transfer of a gene encoding the anticandidal protein histatin 3 to salivary glands. *Hum Gene Ther* **7**: 2255-2261.

O’Sullivan B, Brierley J, D’Cruz A, Fey M, Pollock R, Vermorken J, Huang S. *UICC Manual of Clinical Oncology*. 9th ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2015.

- O'Sullivan B, Huang SH, Su J *et al* (2016). A proposal for UICC/AJCC pre-treatment TNM staging for HPV related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON5): A comparative multicentre cohort study. *Lancet Oncol* **17**: 440–451.
- O'Sullivan EM, Higginson IJ (2010). Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupuncture Med* **28**: 191-9.
- Ogawa K, Kohshi K, Ishiuchi S, Matsushita M, Yoshimi N, Murayama S (2013a). Old but new methods in radiation oncology: hyperbaric oxygen therapy. *Int J Clin Oncol* **18**: 364-370.
- Ogawa M, Oshima M, Imamura A, Sekine Y, Ishida K, Yamashita K *et al* (2013b). Functional salivary gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ germ. *Nat Commun* **4**: 2498.
- Okazaki Y, Kagami H, Hattori T, Hishida S, Shigetomi T, Ueda M (2000). Acceleration of rat salivary gland tissue repair by basic fibroblast growth factor. *Arch Oral Biol* **45**: 911-9.
- Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S *et al* (2011). Physical exercise for cancer patients with advanced disease: A randomized controlled trial. *Oncologist* **16**: 1649-1657.
- Oliveira BH, Nadanovsky P (2005). Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile – Short form. *Community Dent Oral Epidemiol* **33**: 307-14.
- Oliver RJ, Clarkson JE, Conway DI *et al* (2007). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* **4**: CD006205.
- Orellana MF, Lagavere MO, Boychuk DGJ, Major PW, Flores-Mir C (2006). Prevalence of xerostomia in population-based samples: a systematic review. *J Public Health Dent* **66(2)**: 152-158.
- Orlandi MA, Pistorio V, Guerra PA (2013). Ultrasound in sialadenitis. *J Ultrasound* **16(1)**: 3-9.
- Osailan S, Pramanik R, Shirodaria S, Challacombe SJ, Proctor GB (2011). Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. *Oral Dis* **17**: 109-14.
- Osailan SM, Pramanik R, Shirlaw P, Proctor GB, Challacombe SJ (2012). Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **114(5)**: 597-603.
- Ozdemir T, Fowler EW, Hao Y, Ravikrishnan A, Harrington DA, Witt RL *et al* (2016). Biomaterials-based strategies for salivary gland tissue regeneration. *Biomater Sci* **4**: 592-604.

- Pacholke HD, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Dempsey JF, Hinerman RW, Mendenhall WM (2005). Late xerostomia after intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy. *Am J Clin Oncol* **28**: 351-358.
- Pai S, Ghezzi EM, Ship JA (2001). Development of a visual analogue scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **91**(3): 311-316.
- Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M et al (2017). Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci* **32**(4): 827-832.
- Palomino A, Hernandez-Bernal F, Haedo W *et al* (2000). A multicenter, randomized, double-blind clinical trial examining the effect of oral human recombinant epidermal growth factor on the healing of duodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol* **35**: 1016-1022.
- Pan XB, Huang ST, Chen KH *et al* (2017). Intensity-modulated radiotherapy provides better quality of life than two-dimensional conventional radiotherapy for patients with stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* **8**(28): 46211-46218.
- Pankhurst CL, Smith EC, Rogers JO, Dunne SM, Jackson SH, Proctor G (1996). Diagnosis and management of the dry mouth: part 1. *Dental Update* **23**(2): 56-62.
- Papagiannopoulou V, Oulis CJ, Papaioannou W, Antonogeorgos G, Yfantopoulos J (2012). Validation of a Greek version of the oral health impact profile (OHIP-14) for use among adults. *Health Qual Life Outcomes* **10**(1):7.
- Parkin DM (2001). Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncology* **2**(9): 533-43.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2001). Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* **52**: 326-341.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* **55**(2): 74-108.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999). Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* **80**: 827-841.
- Pathak KA, Bhalavat RL, Mistry RC, Deshpande MS, Bhalla V, Desai SB, Malpani BL (2004). Upfront submandibular salivary gland transfer in pharyngeal cancers. *Oral Oncol* **40**: 960-963.
- Patrick DL, Bergner M (1990). Measurement of health status in the 1990s. *Annu Rev Public Health* **11**: 165-

83.

- Patrick DL, Ericson P. *Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation*. New York: Oxford University Press, 1993.
- Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B (2002). Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* **8**: 117-129.
- Pedersen AM, Nauntofte B (2001). Primary Sjögren's syndrome: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother* **2**: 1415-36.
- Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C (2006). Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health* **29**: 193-198.
- Petersen PE (2003). The world oral health report 2003: continuous improvement of oral health in the 21 century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* **31**: 3-24.
- Petrone, D, Condemni JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* **46(3)**: 748-754.
- Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE *et al* (2010). Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* **28**: 2565-70.
- Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M (2010). Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med* **39**: 513-517.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* **355(9208)**: 945-955.
- Pignon JP, Maître AL, Bourhis J *et al* (2007). Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69(2 Suppl)**: S112-S114.
- Pigou AC. *The economics of welfare*. London: Macmillan & Co, Limited, 1920.
- Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT *et al* (2001). Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proc* **76(6)**: 593-9.

- Pimentel FL. *Qualidade de vida e oncologia*. Lisboa: Editora Almedina, 2006.
- Pinheiro PS, Tycznski JE, Bray F, Amado J *et al*. *Cancer in Portugal*. IARC Thechnical Publications, Lyon, 2002.
- Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E (2015). Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag* **11**: 171-88.
- Pires CP, Ferraz MB, de Abreu MH (2006). Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and validation of the oral health impact profile (OHIP-49). *Braz Oral Res* **20**: 263-268.
- Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL (2014). Managing xerostomia and salivary hypofunction. *JADA* **145(8)**: 867-873.
- Polesel J, Talamini R, La Vecchia C, Levi F, Barzan L, Serraino D *et al* (2008). Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: a reanalysis of case-control studies using spline models. *Int J Cancer* **122**: 2398-2402.
- Porter SR (coordinator). *Xerostomia: protocol for EAOM*. Diagnostic and therapeutic protocols. European Association of Oral Medicine, 2011.
- Porter SR, Fedele S, Habbab KM (2010). Xerostomia in head and neck malignancy. *Oral Oncology* **46(6)**: 460-3.
- Porter SR, Scully C, Hegarty AM (2004). An update of etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **97**: 28-46.
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, Leung WK (2006). Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66**: 981-991.
- Pringle S, Maimets M, Van Der Zwaag M, Stokman MA, van Gosliga D, Zwart E *et al* (2016). Human salivary gland stem cells functionally restore radiation damaged salivary glands. *Stem cells* **34**: 640-52.
- Proctor GB, Carpenter GH (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci* **133**: 3-18.
- Qin B, Wang J, Yang Z *et al* (2015). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* **74(11)**: 1983-1989.

- Qiu WZ, Peng XS, Xia HQ, Huang PY, Guo X, Cao KJ (2017). A retrospective study comparing the outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional conventional radiotherapy for treatment of children and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* **143(8)**: 1563-1572.
- Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA et al (2006). Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck* **28(4)**: 287-96.
- Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR et al (1999). Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* **37(12)**: 3896-3900.
- Reed J, Mans CK, Brietzke SE (2009). Surgical management of drooling: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* **139(9)**: 924-931.
- Rees J, Loyn T, McAndrew R (2005). The acidic and erosive potential of five sports drinks. *Eur J Prosthodont Restor Dent* **13**: 186-90.
- Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM (1998). Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* **29(6)**: 383-8.
- Rener-Sitar K, Petricevi N, Celebi A, Marion L (2008). Psychometric properties of Croatian and Slovenian short form of oral health impact profile questionnaires. *Croat Med J* **49(4)**: 536-544.
- Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J (2008). Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* **61(2)**: 102-109.
- Richards TM, Hurley T, Grove L et al (2017). The effect of parotid gland-sparing intensity-modulated radiotherapy on salivary composition, flow rate and xerostomia measures. *Oral Dis* **23(7)**: 990-1000.
- Richiardi L, Corbin M, Marron M, Ahrens W, Pohlabeln H, Lagiou P et al (2012). Occupation and risk of upper aerodigestive tract cancer: the ARCAGE study. *Int J Cancer* **130**: 2397-2406.
- Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV (2017). Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **7**: CD012744.
- Rindal DB, Rush WA, Peters D, Maupome G (2005). Antidepressant xerogenic medications and restoration rates. *Community Dent Oral Epidemiol* **33**: 74-80.

- Ringash J, Bezjak A (2001). A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. *Head Neck* **23(3)**: 201-13.
- Ritter AV, Bader JD, Leo MC *et al* (2013). Tooth-surface-specific effects of xylitol: randomized trial results. *J Dent Res* **92(6)**: 512-7.
- Rogers SN, Gwanne S, Lowe D, Humphris G, Yueh B, Weymuller EA (2002). The addition of mood and anxiety domains to the University of Washington quality of life scale. *Head Neck* **24(6)**: 521-9.
- Rogers SN, Heseltine N, Flexen J, Winstanley HR, Cole-Hawkins H (2016). Structured review of papers reporting specific functions in patients with cancer of the head and neck: 2006 - 213. *Br J Oral Maxillofac Surg* **54(6)**: e45-51.
- Roh JL, Kim AY, Cho MJ (2005). Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. *J Clin Oncol* **23**: 3016-3023.
- RORENO - *Registo Oncológico Nacional 2001*. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2008.
- RORENO - *Registo Oncológico Nacional 2010*. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2016.
- Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT *et al* (2005). Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* **89**: 243- 249.
- Rosenberg SW (1990). Oral complications of cancer therapies. Chronic dental complications. *NCI Monogr* **(9)**: 173-8.
- Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Goran Hansson B, Andersson G (2005). Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* **125**: 1327-1336.
- Rosenthal DI, Mendoza TR, Chambers MS *et al* (2007). Measuring head and neck cancer symptom burden: the development and validation of the M. D. Anderson symptom inventory, head and neck module. *Head Neck* **29(10)**: 923-931.
- Rosenthal DI, Mendoza TR, Fuller CD *et al* (2014). Patterns of symptom burden during radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: a prospective analysis using the University of Texas MD Anderson Cancer Center Symptom Inventory - Head and Neck Module. *Cancer* **120(13)**: 1975-84.

- Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA (2002). Health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology* **19(1)**: 53-9.
- Rothen M, Cunha-Cruz J, Zhou L *et al* (2014). Oral hygiene behaviors and caries experience in Northwest PRECEDENT patients. *Community Dent Oral Epidemiol* **42(6)**: 526-35.
- Rouvière H, Delmas A. *Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional* (10^a ed). Barcelona: Masson, 1999.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST (2004). Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* **100**: 2026-2046.
- Sagar SM (2008). Acupuncture as an evidence-based option for symptom control in cancer patients. *Curr Treat Options Oncol* **9**: 117-26.
- Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG (2014). Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomed Laser Surg* **32(10)**: 546-552.
- Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG (2015). Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Archives of Oral Biology* **60**: 242-255.
- Samnieng P, Ueno M, Shinada K, Zaitzu T, Wright FA, Kawaguchi Y (2012). Association of hyposalivation with oral function, nutrition and oral health in community-dwelling elderly Thai. *Community Dent Health* **29(1)**: 117-123.
- Santos LL, Teixeira LM. *Oncologia oral*. Lisboa: Lidel, 2011.
- Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, Clark OA (2006). Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64(3)**: 784-791.
- Scarantino C, LeVeque F, Swann RS *et al* (2006). Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol* **4(5)**: 252-258.
- Schantz SP, Yu GP (2002). Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **128**: 268-274.
- Schmeisser N, Conway DI, McKinney PA, McMahon AD, Pohlabein H, Marron M *et al* (2010). Life course

- social mobility and risk of upper aerodigestive tract cancer in men. *Eur J Epidemiol* **25**: 173-182.
- Schmid U, Helbron D, Lennert K (1982). Primary malignant lymphomas localized in salivary glands. *Histopathology* **6(6)**: 673-87.
- Schneyer LH (1956). Source of resting total mixed saliva of man. *J Appl Physiol* **9**: 79-81.
- Schottenfeld D, Fraumeni J. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996.
- Sciubba JJ, Goldenberg D (2006). Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* **7(2)**: 175-83.
- Scully C (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* **9(4)**: 165-76.
- Scully C, Epstein JB (1996). Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **32**: 281-292.
- Scully C, Limeres J, Gleeson M, Tomas I, Diz P (2009). Drooling. *J Oral Pathol Med* **38**: 321-327.
- Seifert G, Donath K (1976). Classification of the pathohistology of diseases of the salivary glands - review of 2,600 cases in the Salivary Gland Register. *Beitr Pathol* **159(1)**: 1-32.
- Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, McGaw T, Rieger J, Wolfaardt J, Hanson J (2004). Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **130**: 956-961.
- Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D (2011). Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *Laryngoscope* **111(2)**: 347-52.
- Senahayake F, Piggott K, Hamilton-Miller JM (1998). A pilot study of Salix SST (saliva-stimulating lozenges) in postirradiation xerostomia. *Curr Med Res Opin* **14(3)**: 155-159.
- Senkal HA, Hayran M, Karakaya E, Yueh B, Weymuller Jr EA, Hosai AS (2012). The validity and reliability of the Turkish version of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* **33(4)**: 417-26.
- Serrano C, Fariña MP, Pérez C, Fernández M, Forman K, Carrasco M (2015). Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. *Gerodontology* **33**:1-7.
- Sgaramella N, Coates PJ, Strindlund K, Lofjung L, Colella G, Laurell G *et al* (2015). Expression of p16 in squamous cell carcinoma of the mobile tongue is independent of HPV infection despite presence of the HPV-receptor syndecan-1. *Br J Cancer* **113**: 321-6.
- Shah JP, Gil Z (2009). Current concepts in management of oral cancer - surgery. *Oral Oncol* **45**: 394-401.

- Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM (2005). A double-blind, crossover study of biotene oralbalance and bioextra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care* **14**: 319–26.
- Shan Z, Li J, Zheng C *et al* (2005). Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated miniature pig parotid glands. *Mol Ther* **11**: 444-451.
- Shetty SR, Bhowmick S, Castelino R, Babu S (2012). Drug induced xerostomia in elderly individuals: an institutional study. *Contemp Clin Dent* **3(2)**: 173-5.
- Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M (2007). Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **103(3)(suppl 1)**: S66.e1-S66.e19.
- Ship JA, Fischer DJ (1997). The relationship between dehydration and parotid salivary gland function in young and older healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **52(5)**: M310-9.
- Ship JA, Fox PC, Baum BJ (1991). How much saliva is enough? Normal function defined. *J Am Dent Assoc* **122**: 63-9.
- Ship JA, McCutcheon JA, Spivakovsky S, Kerr AR (2007). Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. *J Oral Rehabil* **34**: 724-32.
- Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ (2002). Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* **50(3)**: 535-43.
- Silva SRC. *Autopercepção das condições bucais em pessoal com 60 anos e mais de idade*. Dissertação de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1999.
- Silveira A, Ribeiro C, Gonçalves J *et al* (2009). Qualidade de vida e doentes oncológicos da cabeça e pescoço tratados no Instituto Português de Oncologia do Porto: comparação de instrumentos de medida. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* **8**: 59-66.
- Silverman S Jr (2001). Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* **132(Suppl)**: 7S-11S.
- Silvers AR, Som PM (1998). Salivary glands. *Radiol Clin North Am* **36(5)**: 941-66.
- Simcock R, Fallowfield L, Monson K, Solis-Trapala I, Parlour L, Langridge C *et al* (2013). Arix: a randomised trial of acupuncture V oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol* **24**: 776-83.

- Simões A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J (2010). Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomed Laser Surg* **28(3)**: 357-363.
- Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL *et al* (2000). Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **126**: 652-657.
- Singh M, Stark PC, Palmer CA, Gilbard JP, Papas AS (2010). Effect of omega-3 and vitamin E supplementation on dry mouth in patients with Sjögren's syndrome. *Spec Care Dentist* **30**: 225-9.
- Sivakumar I, Sajjan S, Ramaraju AV, Rao B (2014). Changes in oral health-related quality of life in elderly edentulous patients after complete denture therapy and possible role of their initial expectation: A follow-up study. *J Prosthodont* **24(6)**: 452-6.
- Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA (2004). The World Health Organization's WHOQOL-Bref quality of life assessment: psychometric and results of the international field trial. A report from the WHOQOL Group. *Quality of Life Research* **13(2)**: 299-310.
- Slade GD (1997). Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* **25(4)**: 284-290.
- Slade GD, Spencer AJ (1994). Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health* **11**: 3-11.
- Slade GD, Strauss RP, Atchison KA, Kressin NR, Locker D, Reisine ST (1998). Conference summary: assessing oral health outcomes – measuring health status and quality of life. *Community Dent Health* **15**: 3-7.
- Slevin ML, Plant H, Lynch D *et al* (1988). Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *British Journal of Cancer* **57**: 109-112.
- Slusanschi O, Moraru R, Garneata L, Mircescu G, Cuculescu M, Preoteasa E (2013). Validation of a Romanian version of the short form of the oral health impact profile (OHIP-14) for use in an urban adult population. *Oral Health Prev Dent* **11(3)**:235-242.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM (2011). Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* **39(3)**: 276-288.
- Smith CH, Boland B, Daureeawoo Y, Donaldson E, Small K, Tuomainen J (2013). Effect of aging on stimulated salivary flow in adults. *J Am Geriatr Soc* **61(5)**: 805-8.

- Smith RG, Burtner AP (1994). Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* **14(3)**: 96-102.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Union for International Cancer Control (UICC). Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
- Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M (2011). Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* **41(3)**: 415-423.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB (2004). Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* **100**: 1995-2025.
- Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ *et al* (2000). Defining the mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* **36**: 373-381.
- Sood AJ, Fox NF, O'Connell BP, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma AK *et al* (2014). Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* **50**: 77-83.
- Soto-Rojas AE, Kraus A (2002). The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment - a review. *Arch Med Res* **33**: 95-106.
- Sousa D. *Contribuição para o estudo do carcinoma pavimentocelular da mucosa oral: factores tumorais de prognóstico*. Tese de Doutoramento. Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, 2009.
- Sousa VD, Rojjanasrirat W (2011). Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross- cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract* **17**: 268-274.
- Spak CJ, Johnson G, Ekstrand J (1994). Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients. *Caries Res* **28(5)**: 388-93.
- Spielman AI, Ship JA. *Taste and smell*. In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, eds. *Clinical oral physiology*. Copenhagen, Denmark: Quintessence, 2004.
- Sreebny L, Vissink A. *Dry mouth: the malevolent symptom*. In: Sreebny LM, Vissink A (editors). *A clinical guide*. Wiley-Blackwell, Ames, USA, 2010.
- Sreebny L. *Xerostomia: diagnosis, management and clinical complications*. In: Edgar WM, O'Mullane DM

- (editors). *Saliva and oral health*. 2nd ed. London: British Dental Association, 1996.
- Sreebny LM (1989). Salivary flow in health and disease. *Compend Suppl* **13**: S461-9.
- Sreebny LM (2000). Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*. **50(3)**: 140-61.
- Sreebny LM, Schwartz SS (1997). A reference guide to drugs and dry mouth - 2nd edition. *Gerodontology* **14(1)**: 33-47.
- Sreebny LM, Valdini A (1988). Xerostomia. Part I: relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **66(4)**: 451-458.
- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ *et al* (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* **6(12)**: 2918-2931.
- Steller M, Chou L, Daniels TE (1988). Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *J Dent Res* **67**: 1334-1337.
- Stevenson HA, Jones ME, Rsitron JL, Longman LP, Field EA (2004). UK patients with primary Sjögren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology* **21(3)**: 141-5.
- Stewart AL, Ware JE Jr. *Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach*. Durham, NC: Duke University Press, 1992.
- Stewart B, Kleihues P. *World cancer report*. Lyon: IARC Press, 2003.
- Strauss R, Hunt R (1993). Understanding the value of teeth to older adults: influences on the quality of life. *J Am Dent Ass* **124**: 105-110.
- Streiner D, Norman G. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. Oxford: Oxford University Press, 1989.
- Streiner DL (2003). Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess* **80**: 99-103.
- Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GRB *et al* (2011). Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum* **63(1)**: 180-90.
- Strietzel FP, Martin-Granizo R, Fedele S *et al* (2007). Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis* **13**: 206-213.

- Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wilkstrom I, Jacobsson L (2000). Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scandinavian Journal of Rheumatology* **29(1)**: 20-8.
- Sturgis EM, Cinciripini PM (2007). Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer* **110(7)**: 1429-35.
- Su YX, Benedek GA, Sieg P, Liao GQ, Dendorfer A, Meller B *et al* (2013). Radioprotective effect of lidocaine on neurotransmitter agonist-induced secretion in irradiated salivary glands. *PLoS ONE* **8**: 1-7.
- Swango PA (1983). The use of topical fluorides to prevent dental caries in adults: a review of the literature. *J Am Dent Assoc* **107(3)**: 447-50.
- Takahashi T, Nagai K, Miyaishi K, Maehara Y, Niibe H (1986). Clinical study of the radioprotective effects of amifostine (TM-08310, WR-2721) on chronic radiation injury. *Inter J Radiation Oncology Biol Phys* **12**: 935-8.
- Talal N, Quinn JH, Daniels TE (1992). The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjögren's syndrome patients: a placebo controlled trial. *Rheumatology International* **12**: 43-5.
- Tavender E, Davies AN, Glenny AM (2004). Pharmacological interventions for preventing salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **3**: CD004940.
- Tavender E, Davies AN, Glenny AM (2012). Pharmacological interventions for preventing salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **6**: CD004940.
- Tavss EA, Bonta CY, Joziak MT, Fisher SW, Campbell SK (1997). High-potency sodium fluoride: a literature review. *Compend Contin Educ Dent* **18(2 Spec No)**: 31-6.
- Taweechaisupapong S, Pesee M, Aromdee C, Laopaiboon M, Khunkitti W (2006). Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Aust Dent J* **51(4)**: 333-337.
- Taylor RM, Gibson F, Franck LS (2008). A concept analysis of health-related quality of life in young people with chronic illness. *J Clin Nurs* **17(14)**: 1823-33.
- Ten Cate AR. *Oral histology: development, structure, and function*. 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998.
- Ten Cate JM, Duijsters PP (1983). Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. I. Chemical data. *Caries Res* **17**: 193-9.
- Tenuta LM, Cury JA (2010). Fluoride: Its role in dentistry. *Braz Oral Res* **24 Suppl 1**: 9-17.

- Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM *et al* (1997). Head and neck cancer-specific quality of life: instrument validation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **123**: 1125-32.
- Thariat J, Bolle S, Demizu *et al* (2010). New techniques in radiation therapy for head and neck cancer: IMRT, CyberKnife, protons, and carbon ions. Improved effectiveness and safety? Impact on survival? *Anti-Cancer Drugs* **22**: 596-606.
- Thelin WR, Brennan MT, Lockhart PB, Singh ML, Fox PC, Papas AS *et al* (2008). The oral mucosa as a therapeutic target for xerostomia. *Oral Diseases* **14(8)**: 683-9.
- Thom SR (2011). Hyperbaric oxygen: mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* **127**: 131S-141S.
- Thomas-Stonell N, Greeberg J (1988). Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia* **3(2)**: 73-78.
- Thomson WM (2005). Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. *Gerodontology* **22(2)**: 65-76.
- Thomson WM (2007). Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology* **24**: 30-35.
- Thomson WM (2015). Dry mouth and older people. *Aust Dent J* **60**: 54-63.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Ketabi M (1999b). The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Spec Care Dentist* **19**: 20-23.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD (2000). Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent* **60**: 12-20.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD, Carter KD (2006c). A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology* **23**: 205-213.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM (1999a). The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health* **16(1)**: 12-7.
- Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent JM, Poulton R (2006a). The impact of xerostomia on oral health related quality of life among younger adults. *Health Qual Life Outcomes* **4**: 86.
- Thomson WM, Poulton R, Broadbent JM, Al-Kubaisy S (2006b). Xerostomia and medications among 32-year-olds. *Acta Odontol Scand* **64**: 249-254.
- Thomson WM, Spencer AJ, Slade GD, Chalmers JM (2002). Is medication a risk factor for dental caries among older people? Evidence from longitudinal study in South Australia. *Community Dent Oral*

- Epidemiol* **30**: 224-232.
- Thomson WM, van der Putten GJ, de Baat C *et al* (2011). Shorenning the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod* **112(3)**: 322-327.
- Thomson WM, Williams SM (2000). Further testing of the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod* **89**: 46-50.
- Thula TT, Schultz G, Tran-Son-Tay R, Batich C (2005). Effects of EGF and bFGF on irradiated parotid glands. *Ann Biomed Eng* **33**: 685-95.
- Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG *et al* (2013). Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med* **11**: 93.
- Tobón GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P (2012). Neurological disorders in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmune Diseases* **2012**: 645967.
- Tomaszewski KA, Puskulluoglu M, Biesiada K, Bochenek J, Nieckula J, Krzemieniecki K (2013). Validation of the polish version of the EORTC QLQ-C30 and the QLQ-OG25 for the assessment of health-related quality of life in patients with esophagi-gastric cancer. *J Psychosocial Oncol* **31(2)**: 191-203.
- Torre L, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **65(2)**: 87-108.
- Tribius S, Bergelt C (2011). Intensity-modulated radiotherapy versus convencional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treatment Reviews* **37**: 511-519.
- Trotti A (2000). Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47(1)**: 1-12.
- Tsakos G, Allen PF, Steele JG, Locker D (2012). Interpreting oral health-related quality of life data. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **40(3)**: 193–200.
- Tsakos G, Bernabé E, D'Aiuto F, Pikhart H, Tonetti M, Sheiham A, Donos N (2010). Assessing the minimally important difference in the Oral Impact on Daily Performances index in patients treated for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **37(10)**: 903-909.
- Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO (2013). Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence International* **44(3)**: 267-279.

- Turner M, Jahangiri L, Ship JA (2008). Hyposalivation, xerostomia and the complete denture: a systematic review. *JADA* **139(2)**: 146-150.
- Turner MD (2016). Hyposalivation and xerostomia - etiology, complications, and medical management. *Dent Clin N Am* **60**: 435-443.
- Turner MD, Ship JA (2007). Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc* **138**: 15S-20S.
- Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ (1988). Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res* **67(9)**: 1225-8.
- U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States cancer statistics: 2001 incidence and mortality*. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute, 2004.
- U.S. Department of Health and Human Services. *Oral Health in America: A Report of the Surgeon General, Executive Summary*. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, 2000.
- Valdez IH, Fox PC (1993). Diagnosis and management of salivary dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med* **4(3-4)**: 271-277.
- Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC (1993). Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* **71**: 1848-1851.
- van der Putten GJ, Brand HS, Schols JM, de Baat C (2011). The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clin Oral Investig* **15(2)**: 185-192.
- van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV (1996). Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* **39(1)**: 57-63.
- van Loveren C (2004). Sugar alcohols: what is the evidence for caries-preventive and caries-therapeutic effects? *Caries Res* **38(3)**: 286-93.
- van Luijk P, Pringle S, Deasy JO, Moiseenko VV, Faber H, Hovan A *et al* (2015). Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. *Sci Transl Med* **7**: 305ra147.

- van Rij CM, Oughlane-Heemsbergen WD, Ackerstaff AH, Lamers EA, Balm AJ, Rasch CR (2008). Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life. *Radiat Oncol* **3**: 41.
- Varela-Centelles P, Sanchez-Sanchez M, Seoane J (2014). Lip biopsy for the diagnosis of Sjögren's syndrome: beware of the punch. *Int J Oral Maxillofac Surg* **43(1)**: 127-30.
- Vartanian JG, Carvalho AL, Furia CLB *et al* (2007). Questionários para avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço validados no Brasil. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* **36(2)**: 108-115.
- Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Priante AV, de Melo RL, Correia LM, Köhler HF, Toyota J, Kowalski IS, Kowalski LP (2004). Long-term quality-of- life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **130(10)**: 1209-13.
- Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh Bm Furia CL, Toyota J, McDowell JA, Weymuller EA Jr, Kowalski LP (2006). Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Head Neck* **28(12)**: 1115-1121.
- Vaz Serra A, Canavarro MC, Simões MR *et al* (2006a). Estudos psicométricos do instrumento de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-100) para português de Portugal. *Psiquiatria Clínica* **27(1)**: 31-40.
- Vaz Serra A, Canavarro MC, Simões MR *et al* (2006b). Estudos psicométricos do instrumento de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-Bref) para português de Portugal. *Psiquiatria Clínica* **27(1)**: 41-49.
- Verma MK, Gowda CEM, Pawar BVR, Kalra MA (2015). Salivary reservoir denture - a novel approach to battle xerostomia. *Med J Armed Forces India* **71(Suppl 1)**: S190-193.
- Vermorken JB, Specenier P (2010). Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* **21(Suppl. 7)**: vii252-61.
- Villa A, Abati S (2011). Risk factos and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Australian Dental Journal* **56(3)**: 290-5.
- Villa A, Connell CL, Abati S (2015b). Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **11**: 45-51.
- Villa A, Wolff A, Aframian D *et al* (2015a). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction - prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Invest*

19(7): 1563-80.

Villa A, Wolff A, Narayana *et al* (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis* **22**: 365-82.

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP (2003b). Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Ver Oral Biol Med* **14**: 213-225.

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Veerman ECI, Amerongen AVN (2004). Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* **1(2)**: 111-118.

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP (2003a). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Ver Oral Biol Med* **14**: 199-212.

Vissink A, Kalicharan D, S-Gravenmade EJ *et al* (1991). Acute irradiation effects on morphology and function of rat submandibular glands. *J Oral Pathol Med* **20**: 449-456.

Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ *et al* (2010). Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **78(4)**: 983-91.

Vissink A, Schaub RM, van Rijn LJ, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A (1987). The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* **6**: 95-101.

Vissink A, Van Luijk P, Langendijk JA, Coppes RP (2015). Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Dis* **21**: e1-e10.

Visvanathan V, Nix P (2010). Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract* **64(3)**: 404-407.

Vitali C (2003). Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum* **62**: 94-95.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R *et al* (2012). Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum* **61**: 554-558.

Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z *et al* (1999). Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* **159(2)**: 174-181.

- Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D *et al* (1997). Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: Results of a tripart assessment survey - The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* **34**: 4-12.
- von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC *et al* (2007). Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **103(suppl 1)**: S57.e1-e15.
- Wang X, Eisbruch A (2016). IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res* **57(Suppl. 1)**: i69-i75.
- Wang X, Hu C, Eisbruch A (2011). Organ-sparing radiation therapy for head and neck cancer. *Nat Rev Clin Oncol* **8**: 639-48.
- Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J *et al* (2000). A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* **8**: 203-8.
- Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J *et al* (2002). A Phase III placebo- controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54(1)**: 9-13.
- Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A (1995). Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF 36 Health Profile and Summary Measures: Summary of results from the Medical Outcomes Study. *Medical Care* **33**: AS264-AS279.
- Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992). The MOS 36 ItemShort Form Health Survey (SF 36). 1. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* **30**: 473-483.
- Warnakulasuriya S (2009a). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* **45(4-5)**: 309-16.
- Warnakulasuriya S (2009b). Causes of oral cancer - an appraisal of controversies. *Br Dent J* **207(10)**: 471-5.
- Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM *et al* (2010). Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J* **60**: 7-30.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* **36**: 575-580.
- Watters AL, Epstein JB, Agulnik M (2011). Oral complications of target cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncology* **47**: 441-448.

- Wescott WB, Mira JG, Starcke EN, Shannon IL, Thornby JI (1978). Alterations in whole saliva flow rate induced by fractionated radiotherapy. *AJR Am J Roentgenol* **130**: 145-149.
- Weymuller EA, Alsarraf R, Yueh B, Deleyiannis FW, Coltrera MD (2001). Analysis of the performance characteristics of the University of Washington Quality of Life instrument and its modification (UW-QOL-R). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **127**(5): 489-93.
- Weymuller EA, Yueh B, Deleyiannis FW, Kuntz AL, Alsarraf R, Coltrera MD (2000). Quality of life in patients with head and neck cancer: lessons learned from 549 prospectively evaluated patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **126**(3): 329-336.
- Whitford GM (1992). Acute and chronic fluoride toxicity. *J Dent Res* **71**: 1249-54.
- WHO QOL Group (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHO QOL). *Qual Life Res* **2**: 153-159.
- WHO QOL Group (1994). Development of the WHOQOL: rationale and current status. *International Journal of Mental Health* **23**(3): 24-56.
- WHO QOL Group (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* **41**(10): 1403-1409.
- WHO QOL Group (1998a). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med* **46**(12): 1569-1585.
- WHO QOL Group (1998b). Development of the World Health Organization WHOQOL-Bref quality of life assessment. *Psychological Medicine* **28**(3): 551-558.
- Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI (2002). Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* **24**: 737-747.
- Wiseman LR, Faulds D (1995). Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs* **49**: 143-155.
- Wolff A, Fox PC, Porter S, Kontinen YT (2012). Established and novel approaches for management of hyposalivation and xerostomia. *Current Pharmaceutical Design* **18**(34): 5515-21.
- Wolff A, Joshi RK, Ekström J *et al* (2017). A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D* **17**(1): 1-28.

- Wolinsky FD, Wolinsky SR (1981). Background, attitudinal and behavioural patterns of individuals occupying eight discrete health states. *Sociol Health Illn* **3**: 31-48.
- Wong R, Sagar S, Whelan T, Foster G, Farges-Babjak A, Willian A *et al* (2011). The use of acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (CODETRON) in the treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, and Physics* **51**: 2351.
- Wong RK, Deshmukh, Wyatt G *et al* (2015). Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulating versus pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia: results of RTOG 0537 Phase 3 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **92(2)**: 220-227.
- Wong RKW, Jones GW, Sagar SM, Babjak A-F, Whelan T (2003). A phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, and Physics* **57(2)**: 472-80.
- Woolgar JA (2006). Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* **42**: 229-39.
- Woolgar JA, Triantafyllou A (2011). Squamous cell carcinoma and precursor lesions: clinical pathology. *Periodontol 2000* **57**: 51-72.
- World Health Organization. *International Classification of Diseases for Oncology*, Third Edition, First Revision. Geneva: WHO, 2013.
- World Health Organization. *International classification of impairments, disabilities and handicaps*. Geneva: WHO, 1980.
- World Health Organization. *Preamble to the Constitution of the WHO* as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of The WHO, nº 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.
- World Health Organization. Technical Report Series, number 53, July 1952.
- World Health Organization. *WHOQOL: measuring quality of life*. Geneva: WHO, 1997.
- Wu Fanglong, Weng S, Li C, Sun J, Li L, Gao Q (2015). Submandibular gland transfer for the prevention of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *ORL* **77**: 70-86.

- Wu X, Chung VC, Hui EP *et al* (2015). Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews. *Sci Rep* **5**: 16776.
- Wyrwich KW (2004). Minimal Important Difference Thresholds and the Standard Error of Measurement: Is There a Connection? *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **14(1)**: 97-110.
- Wyrwich K, Nienaber N, Tierney W, Wolinsky F (1999). Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life. *Medical care* **37(5)**: 469-478.
- Yamamoto K, Kurihara M, Matsusue Y *et al* (2009). Atrophic change of tongue papilla in 44 patients with Sjögren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **107(6)**: 801-805.
- Yang WF, Liao GQ, Hakim SG, Ouyang DQ, Ringash J, Su Yx. Is pilocarpine effective in preventing radiation-induced xerostomia? A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **94(3)**: 503-511.
- Yang Z, Meng Q, Luo J *et al* (2012). Development and validation of the simplified Chinese version of EORTC QLQ-H&N35 for patients with head and neck cancer. *Supportive Care Cancer* **20(7)**: 1555-64.
- Yeh CK, Johnson DA, Dodds MW (1998). Impact of aging on human salivary gland function: a community-based study. *Aging* **10(5)**: 421-8.
- Zeidan YH, Xiao N, Cao H, Kong C, Le QT, Sirjani D (2016). Botulinum toxin confers radioprotection in murine salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **94**: 1190–7.
- Zenthöfer A, Rammelsberg P, Cabrera T, Schröder J, Hassel AJ (2014). Determinants of oral health-related quality of life of the institutionalized elderly. *Psychogeriatrics* **14**: 247-54.
- Zero DT (1996). Etiology of dental erosion – extrinsic factors. *Eur J Oral Sci* **104**: 162–177.
- Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y (2015). Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* **51(11)**: 1041-10 46.
- Zhang J, Cui L, Xu M, Zheng Y (2014). Restoring the secretory function of irradiation- damaged salivary gland by administrating deferroxamine in mice. *PLoS ONE* **9**: 1-18.
- Zheng C, Cotrim AP, Rowzee A, Swaim W, Sowers A, Mitchell JB *et al* (2011). Prevention of radiation-induced salivary hypofunction following hKGF gene delivery to murine submandibular glands. *Clin Cancer Res* **17**: 2842-51.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhuang L, Yang Z, Zeng X, Zhua X, Chen Z, Liu L *et al* (2013). The preventive and therapeutic effect of acupuncture for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Integrative Cancer Therapies* **12**: 197-205.
- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM (2005). The risk of lymphoma development in autoimmune disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* **165**: 2337-44.
- Zufferey R, Aebischer P (2004). Salivary glands and gene therapy: the mouth waters. *Gene Ther* **11**: 1425-1426.

APÊNDICES

ANEXO I

AUTORIZAÇÃO PARA A UTILIZAÇÃO DOS LABORATÓRIOS DO GIBBO



UICOB



Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL)
Unidade de Investigação em Ciências Orais e Biomédicas (UICOB)
Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral (GIBBO)

Lisboa, 26 de Abril de 2010

Venho por este meio informar que foi concedida a autorização para a utilização do espaço laboratorial do Grupo de Investigação em Bioquímica e Biologia Oral (GIBBO), para a realização das colheitas de saliva dos indivíduos em estudo e respectivas análises laboratoriais, durante todo o tempo que seja considerado necessário para a sua conclusão, garantindo ainda que serão respeitadas todas as premissas éticas submetidas a consideração da comissão de ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

Com os melhores cumprimentos,

O Director do GIBBO

(Professor Doutor António Mata)

ANEXO II

TRADUÇÃO PARA A LÍNGUA PORTUGUESA DOS QUESTIONÁRIOS DE SAÚDE A VALIDAR

Questionários

Classificação das queixas dos doentes

Classificar-se-ão as queixas dos doentes antes e após a utilização (p. ex., após 2 semanas de utilização) de cada uma das associações de produtos DENTAID a testar. Provavelmente, será suficiente um período de desmame de 1 a 2 semanas entre os substituintes. Por cada substituinte a testar, será efectuada uma classificação das queixas dos doentes inicial e outra ao fim de 2 semanas (efeito do substituinte). As queixas dos doentes serão classificadas através da escala *Xerostomia Inventory*.

Escala de Xerostomia [*Xerostomia Inventory* (XI)]. Respostas: Nunca (pontuação 1), Quase nunca (2), Ocasionalmente (3), Com relativa frequência (4), Com frequência (5) (Thomson *et al.*, 1999).

-
1. Sinto a boca seca
 2. Sinto os lábios secos
 3. Levanto-me de noite para beber
 4. Sinto a boca seca durante as refeições
 5. Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos
 6. Chupo rebuçados ou pastilhas para a tosse para aliviar a secura da boca
 7. Sinto a garganta seca
 8. Sinto a pele da cara seca
 9. Sinto os olhos secos
 10. Tenho dificuldade em engolir certos alimentos
 11. Sinto o interior do nariz seco
 12. Tenho dificuldade em comer alimentos secos

Pontuação total na XI

Além disso, serão utilizados questionários concebidos para medir o efeito da utilização de um estimulante gustativo da secreção salivar tanto na percepção pelo doente da secura oral como de certos sinais clínicos típicos da secura oral [questionário sobre boca seca (*dry mouth questionnaire*; DMQ)]. Há que decidir se se pontua o efeito do estimulante salivar nos vários parâmetros dos resultados por meio de escalas de 5 pontos ou através de escalas visuais analógicas (EVA) de 10 cm. Ambas as escalas são frequentemente aplicadas na investigação da xerostomia, mas é provável que a EVA seja a que permite uma melhor discriminação neste

estudo. Além disso, em vez de nos limitarmos a medir os dados basais e às duas semanas, podemos também considerar a possibilidade de um questionário que os doentes tenham de preencher diariamente; contudo, isto é mais moroso para os doentes e nada nos garante que os doentes o continuem a fazer durante o período do estudo. Por conseguinte, cremos que basta preencher questionários no início e no fim da aplicação de cada regime.

Questionário sobre boca seca [Dry mouth questionnaire (DMQ): a escala de 5 pontos pode ser substituída por uma EVA de 10 cm; van der Reijden *et al.*, 1996; Regelski *et al.*, 1998). O DMQ 1 tem de ser preenchido no momento basal e o DMQ2 após 2 semanas de utilização do agente a testar. O DMQ 2 contém as mesmas questões que o DMQ 1, acrescidas de questões centradas no efeito sentido com a aplicação do agente para alívio da secura oral.

As questões têm de ser respondidas tanto no momento basal (ou seja, após o término de cada período de desmame) como após duas semanas de utilização do estimulante salivar a testar)

Pergunta	Resposta (escala 0-4)
Até que ponto tem a boca seca?	MUITO SECA-NADA SECA
Está a sofrer de secura oral durante o dia?	MUITO GRAVE-NUNCA
Está a sofrer de secura oral durante a noite?	MUITO GRAVE-NUNCA
Sente um sabor desagradável na boca?	MUITO GRAVE-NUNCA
Impede-o(a) de dormir?	MUITO GRAVE-NUNCA
Impede-o(a) de engolir?	MUITO GRAVE-NUNCA
Impede-o(a) de comer?	MUITO GRAVE-NUNCA

Além das questões atrás referidas, é ainda necessário para avaliar o efeito de um estimulante salivar na xerostomia que os doentes *respondam também* às questões que se seguem (dados às duas semanas acerca da eficácia do estimulante salivar de acordo com a percepção do doente). Mais uma vez, a escala de 5 pontos pode ser substituída por uma EVA de 10 cm.

Pergunta	Resposta (escala 0-4)
Com que frequência aplica o estimulante? VEZES POR DIA
Durante quanto tempo a sua boca fica húmida após usar o estimulante? MIN
O grau de secura oral diminui quando usa o estimulante?	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Até que ponto tem a boca seca quando usa o estimulante?	MUITO SECA-NADA SECA
Como considera o sabor do estimulante?	MUITO AGRADÁVEL-DESAGRADÁVEL
Que queixas diminuem quando usa o estimulante?	
Secura durante o dia	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Secura durante a noite	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Ardor na boca	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Sabor desagradável	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Dificuldade em dormir	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Dificuldade em falar	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Dificuldade em engolir	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI
Dificuldade em comer	FORTEMENTE-NÃO DIMINUI

Além da percepção pelo doente da sensação de secura oral e queixas relacionadas, podem ainda ser avaliados sinais clínicos típicos de xerostomia associados ao uso de um agente destinado a aliviar a secura oral e queixas relacionadas. Por conseguinte, antes e duas semanas após o uso de cada estimulante salivar, o médico terá de preencher o sistema de classificação

CR

[questionário objectivo sobre boca seca (objective *dry mouth questionnaire*: ODMQ) proposto por Alpaz *et al.* (2008).

Questionário objectivo sobre a boca seca (Objective *dry mouth questionnaire*, ODMQ). Este sistema de classificação terá de ser preenchido pelo médico e avalia diversos sinais de secura oral (Alpaz *et al.*, 2008).

Tabela 1 Sinais e sintomas objectivos de xerostomia

Nome:	Endereço:	Data:
PONTUAÇÃO RELATIVA A SECURA DOS LÁBIOS:		
0: Secura e cicco nos cantos dos lábios e/ou contorno labial.		
1: Contorno labial seco.		
2: Tecido seco, gretado e/ou fissurado.		
3: Queilite angular, vermelhidão ou fissuras na comissura.		
PONTUAÇÃO RELATIVA A SECURA DA MUCOSA BUCAL:		
0: Normal		
1: Aspecto seco, mas o tecido não adere à espátula lingual.		
2: Aspecto seco e o tecido adere à espátula lingual.		
3: Aspecto seco, o tecido adere à espátula lingual e a localização de um ou de ambos os canais parotídeos não é aparente.		
PONTUAÇÃO RELATIVA À RESERVA DE SALIVA:		
0: A saliva acumula-se no pavimento bucal.		
1: A saliva não se acumula no pavimento bucal.		
PONTUAÇÃO RELATIVA À PALPAÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES:		
Sinais de edema grave das glândulas, sensibilidade à palpação ou incapacidade de desencadear a excreção de saliva pelos canais de Wharton ou Stenson. O fluxo limitado a 1 ou 2 gotas, viscoso, ou contaminado com sangue ou pus é classificado como ausência de saliva.		
0: Ausência de qualquer dos sintomas atrás indicados.		
1: Presença de pelo menos um dos sintomas.		
FLUXO SALIVAR:		
Não estimulado..... ml/s (valores normais: 0,3–0,4 ml/min)		
Estimulado.....ml/s (valores normais: 1–2 ml/min)		

CA

Questionnaires

Classification of patients' complaints

The questionnaires serve to classify patients' complaints before and after (eg. after 2 weeks of use) each of the associations of DENTAID products to be tested. A weaning period of 1 to 2 weeks between substituents will probably be sufficient. For each substituent to be tested, the patients' complaints will be classified at the outset and again after 2 weeks (effect of the substituent). The classifications will be done using the *Xerostomia Inventory*.

Xerostomia Inventory (XI) Responses: Never (1 point), Rarely (2), Occasionally (3), Sometimes (4), Often (5) (Thomsen *et al.*, 1999).

-
1. My mouth feels dry
 2. My lips feel dry
 3. I have to get up to drink in the night
 4. My mouth feels dry during meals
 5. I drink a little fluid to help me swallow food
 6. I suck sweets or cough pastilles to relieve the dryness in my mouth
 7. My throat feels dry
 8. My skin feels dry
 9. My eyes feel dry
 10. I have difficulty swallowing certain foods
 11. The inside of my nose feels dry
 12. I have difficulty eating dry foods

Total score out of XI

Additional questionnaires will be used to measure the effect of the use of a taste stimulant upon salivary secretion, both in the perception of the patient with dry mouth and as regards typical clinical signs of mouth dryness [dry mouth questionnaire or DMQ]. It has yet to be decided whether the effect of the salivary stimulant on the various result parameters will be scored using a 5-point scale or 10-cm visual analogue scales (VAS). Both scales are often used in xerostomia research, but the VAS probably allows for a more fine-tuned response in this study. Moreover, as we are restricting ourselves to measuring base data and the results at

CP

two weeks, we may also consider the possibility of a questionnaire that patients will have to fill in on a daily basis; however, this is more time-consuming for patients and there is no guarantee that they will continue to do it for the full period of study. Hence, we believe that it will be sufficient to complete questionnaires at the beginning and end of each regime.

Dry mouth questionnaire (DMQ): the 5-point scale may be replaced by a 10-cm VAS; van der Reijden *et al.*, 1996; Regelink *et al.*, 1998). DMQ 1 has to be completed at the base moment and DMQ 2 after 2 weeks of use of the agent being tested. DMQ 2 contains the same questions as DMQ 1, with some additional questions centred on the effect felt following application of the relief agent.

Questions should be answered both at the base moment (i.e. after the weaning period has ended) and after two weeks of use of the salivary stimulant being tested)

Question	Response (scale 0-4)
How dry does your mouth feel?	VERY DRY - NOT AT ALL DRY
Do you suffer from mouth dryness during the day?	VERY SERIOUSLY - NEVER
Do you suffer from mouth dryness during the night?	VERY SERIOUSLY - NEVER
Do you have an unpleasant taste in your mouth?	VERY SERIOUSLY - NEVER
Does this prevent you from sleeping?	VERY SERIOUSLY - NEVER
Does it prevent you from swallowing?	VERY SERIOUSLY - NEVER
Does it prevent you from eating?	VERY SERIOUSLY - NEVER

In addition to the questions listed above, the patients should also respond to the following questions presented at two weeks (concerning the effectiveness of the salivary stimulant in the patient's view) in order assess the effect of the salivary stimulant upon xerostomia. Once more, the 5-point scale may be replaced by a 10-cm VAS.

Question	Response (scale 0-4)
How often do you apply the stimulant? TIMES PER DAY
How long does your mouth stay moist after using the stimulant? MIN
Is the mouth dryness reduced when you use the stimulant?	VERY MUCH - NO CHANGE
How dry does your mouth feel when you use the stimulant?	VERY DRY - NOT AT ALL DRY
How does the stimulant taste?	VERY PLEASANT - UNPLEASANT
Which complaints are reduced when you use the stimulant?	
Dryness during the day	VERY MUCH - NO CHANGE
Dryness during the night	VERY MUCH - NO CHANGE
Burning in the mouth	VERY MUCH - NO CHANGE
Unpleasant taste	VERY MUCH - NO CHANGE
Difficulty sleeping	VERY MUCH - NO CHANGE
Difficulty speaking	VERY MUCH - NO CHANGE
Difficulty swallowing	VERY MUCH - NO CHANGE
Difficulty eating	VERY MUCH - NO CHANGE

In addition to the patient's sense of oral dryness and related complaints, the clinical symptoms typical of xerostomia associated to the use of an agent designed to relieve oral dryness and related complaints may also be assessed. Consequently, before the use of each salivary stimulant and two weeks after, the doctor should complete the objective dry mouth questionnaire (ODMQ) designed by Alpaz *et al.* (2008).

Objective dry mouth questionnaire (ODMQ). This classification system should be completed by the doctor. It assesses various signs of mouth dryness (Alpar et al, 2008).

Table 1 Objective signs and symptoms of xerostomia

Name:	Address:	Date:
<i>DRY LIP SCORE</i>		
0: Dryness and chapping at the corner of the mouth and/or around the lips		
1: Dry lips.		
2: Tissue dry, chapped and/or cracked.		
3: Angular cheilitis, redness or cracks at the labial commissure.		
<i>ORAL MUCOSA DRYNESS SCORE</i>		
0: Normal		
1: Dry appearance, but the tissue does not stick to the tongue spatula.		
2: Dry appearance and the tissue sticks to the tongue spatula.		
3: Dry appearance, the tissue sticks to the tongue spatula, and the location of one or both of the parotid ducts is not apparent.		
<i>SALIVA RESERVE SCORE</i>		
0: Saliva accumulates on the floor of the mouth.		
1: Saliva does not accumulate on the floor of the mouth.		
<i>SALIVARY GLAND PALPATION SCORE</i>		
Signs of serious gland swelling, sensitivity to palpation or inability to channel saliva through the Wharton and Stenson ducts. Flow limited to 1 or 2 drops, viscous or contaminated with blood or pus, should be classified as absence of saliva.		
0: Absence of any of the symptoms listed above.		
1: Presence of at least one of the symptoms.		
<i>SALIVA FLOW:</i>		
Without stimulation..... ml/s (normal values: 0.3–0.4 ml/min)		
With stimulation..... ml/s (normal values: 1–2 ml/min)		

ANEXO IIIa

FICHA CLÍNICA DO ESTUDO PRELIMINAR DO IPR



| INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA

Consulta de Doentes com Síndrome de *Sjögren*



| GRUPO DE INVESTIGAÇÃO EM BIOLOGIA E BIOQUÍMICA ORAL

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

**VALIDAÇÃO TRANSCULTURAL DAS VERSÕES PORTUGUESAS
DE QUESTIONÁRIOS DE XEROSTOMIA**

Código do Doente: _____ N.º Processo do IPR: _____

IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE:

Nome: _____ Sexo: ☐ M ☐ F

Data de Nascimento: ____/____/____ Nacionalidade: ☐ Portuguesa ☐ Outra _____

Profissão: _____ Habilitações Literárias: _____

Situação Profissional: ☐ Empregado ☐ Desempregado ☐ Estudante ☐ Reformado

Estado Civil: ☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Divorciado ☐ Viúvo

Tem habitação própria: ☐ Sim ☐ Não

Residência: _____ Tlf: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO:

Critérios de Inclusão: cidadãos com nacionalidade portuguesa ou CPLP

Critérios de Exclusão: indivíduos iletrados ou menores de 18 anos

O doente cumpre os critérios de inclusão e exclusão? ☐ Sim ☐ Não (_____)

Escala de xerostomia [*Xerostomia inventory*, XI]

	Nunca (1)	Quase nunca (2)	Ocasionalmente (3)	Com relativa frequência (4)	Com frequência (5)
Sinto a boca seca					
Sinto os lábios secos					
Levanto-me de noite para beber					
Sinto a boca seca durante as refeições					
Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos					
Chupo rebuçados ou pastilhas para a tosse para aliviar a secura da boca					
Sinto a pele da cara seca					
Sinto os olhos secos					
Tenho dificuldade em engolir certos alimentos					
Sinto o interior do nariz seco					
Tenho dificuldade em comer alimentos secos					
Total da pontuação					

Questionário sobre a boca seca [*Dry mouth questionnaire, DMQ*]

PERGUNTA	RESPOSTA (escala 0-4)	
Até que ponto tem a boca seca?	Muito seca - Nada seca	
Está a sofrer de secura oral durante o dia?	Muito grave - Nunca	
Está a sofrer de secura oral durante a noite?	Muito grave - Nunca	
Sente um sabor desagradável na boca?	Muito grave - Nunca	
Impede-o (a) de dormir?	Muito grave - Nunca	
Impede-o(a) de engolir?	Muito grave - Nunca	
Impede-o(a) de comer?	Muito grave - Nunca	
PARTE 1: TOTAL		
Com que frequência aplica o estimulante?	Veze por dia	
Durante quanto tempo a sua boca fica húmida após usar o estimulante?	Minutos	
O grau de secura oral diminui quando usa o estimulante?	Fortemente - Não diminui	
Até que ponto tem a boca seca quando usa o estimulante?	Muito seca - Nada seca	
Como considera o sabor do estimulante?	Muito agradável- Desagradável	
PARTE 2: TOTAL		
Que queixas diminuem quando usa o estimulante?		
• Secura durante o dia		
• Secura durante a noite		
• Ardor na boca		
• Sabor desagradável		
• Dificuldade em dormir		
• Dificuldade em falar		
• Dificuldade em engolir		
• Dificuldade em comer		
PARTE 3: TOTAL		

Colheitas de saliva [*Sialometrias basal e estimulada mecanicamente*]

Tempo de colheita	Peso do Fal ou Epp	Peso do Funil	Peso do Fal ou Epp (+ Funil) + Saliva	Medição de pH 1	Medição de pH 2	Medição de pH 3
SECREÇÃO SALIVAR BASAL OU NÃO ESTIMULADA - SSNE						
15'						
SECREÇÃO SALIVAR ESTIMULADA MECANICAMENTE - SSEM						
4'						
8'						
10'				Titulação (saliva estimulada 20 min/durante primeiros 8 min) Capacidade tampão (aos 50µl): Alta (pH>5.5) Média (4.5≤pH≤5.5) ou Baixa (pH<4.5)		
15'						
20'						

Escala de xerostomia [*Xerostomia inventory*, XI]

	Nunca (1)	Quase nunca (2)	Ocasionalmente (3)	Com relativa frequência (4)	Com frequência (5)
Sinto a boca seca					
Sinto os lábios secos					
Levanto-me de noite para beber					
Sinto a boca seca durante as refeições					
Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos					
Chupo rebuçados ou pastilhas para a tosse para aliviar a secura da boca					
Sinto a pele da cara seca					
Sinto os olhos secos					
Tenho dificuldade em engolir certos alimentos					
Sinto o interior do nariz seco					
Tenho dificuldade em comer alimentos secos					
Total da pontuação					

Questionário sobre a boca seca [*Dry mouth questionnaire, DMQ*]

PERGUNTA	RESPOSTA (escala 0-4)	
Até que ponto tem a boca seca?	Muito seca - Nada seca	
Está a sofrer de secura oral durante o dia?	Muito grave - Nunca	
Está a sofrer de secura oral durante a noite?	Muito grave - Nunca	
Sente um sabor desagradável na boca?	Muito grave - Nunca	
Impede-o (a) de dormir?	Muito grave - Nunca	
Impede-o(a) de engolir?	Muito grave - Nunca	
Impede-o(a) de comer?	Muito grave - Nunca	
PARTE 1: TOTAL		
Com que frequência aplica o estimulante?	Vezes por dia	
Durante quanto tempo a sua boca fica húmida após usar o estimulante?	Minutos	
O grau de secura oral diminui quando usa o estimulante?	Fortemente - Não diminui	
Até que ponto tem a boca seca quando usa o estimulante?	Muito seca - Nada seca	
Como considera o sabor do estimulante?	Muito agradável- Desagradável	
PARTE 2: TOTAL		
Que queixas diminuem quando usa o estimulante?		
<ul style="list-style-type: none"> • Secura durante o dia • Secura durante a noite • Ardor na boca • Sabor desagradável • Dificuldade em dormir • Dificuldade em falar • Dificuldade em engolir • Dificuldade em comer 	Fortemente - Não diminui	
PARTE 3: TOTAL		

Colheitas de saliva [*Sialometrias basal e estimulada mecanicamente*]

Tempo de colheita	Peso do Fal ou Epp	Peso do Funil	Peso do Fal ou Epp (+ Funil) + Saliva	Medição de pH 1	Medição de pH 2	Medição de pH 3
SECREÇÃO SALIVAR BASAL OU NÃO ESTIMULADA - SSNE						
15'						
SECREÇÃO SALIVAR ESTIMULADA MECANICAMENTE - SSEM						
4'						
8'						
10'				Titulação (saliva estimulada 20 min/durante primeiros 8 min) Capacidade tampão (aos 50µl): Alta (pH>5.5) Média (4.5≤pH≤5.5) ou Baixa (pH<4.5)		
15'						
20'						

ANEXO IIIb

CONSENTIMENTO INFORMADO DO ESTUDO PRELIMINAR DO IPR



| INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA

Consulta de Doentes com Síndrome de *Sjögren*



| GRUPO DE INVESTIGAÇÃO EM BIOLOGIA E BIOQUÍMICA ORAL

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

CONSENTIMENTO INFORMADO (LIVRE E ESCLARECIDO)

TÍTULO

Validação transcultural para a Língua Portuguesa de dois questionários de avaliação da xerostomia: *xerostomia inventory* (XI) e *dry mouth questionnaire* (DMQ).

LOCAL

Instituto Português de Reumatologia.

INVESTIGADORES

Prof. Doutor António da Mata, Prof. Doutor Duarte Marques, Dr. Vaz Patto, Dr. Filipe Barcelos, Dr. Filipe Freitas, Dr. João Amaral e Dr. Rúben Trindade.

CONTACTOS PARA ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS

Dr. Filipe Freitas – 917 040 316.

OBJECTIVO

Solicita-se ao paciente que participe num projecto com a duração mínima de 2 semanas para validação de questionários.

RISCOS PARA O PACIENTE

Não existem quaisquer riscos para o paciente neste estudo.

DIREITO A RECUSA

Os pacientes podem recusar a participação no estudo em qualquer altura, sem prejuízo próprio.

DIREITO A PRIVACIDADE

Os resultados deste estudo serão alvo de tratamento estatístico podendo ainda ser divulgados e publicados cientificamente. No entanto, a privacidade dos pacientes será sempre protegida, uma vez que as identidades dos mesmos nunca serão reveladas.

DESCRIÇÃO SUMÁRIA DO ESTUDO

Os participantes neste estudo terão que comparecer a 2 consultas em datas diferentes caso correspondam ao critério de inclusão previamente definido:

1.ª Consulta – Tempo total decorrido: 60 minutos (preenchimento de dois questionários de xerostomia e colheitas de saliva);

2.ª Consulta – Tempo total decorrido: 60 minutos (preenchimento de dois questionários de xerostomia e colheitas de saliva).

ASSINATURAS

Este estudo foi discutido com o paciente e todas as questões colocadas foram esclarecidas. Quaisquer questões adicionais acerca do estudo deverão ser dirigidas aos investigadores enumerados anteriormente.

Eu _____, portador(a) do Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão número _____, declaro que autorizo a recolha de dados por parte do Dr. _____.

Concordo com os termos acima descritos e ficarei com uma cópia deste consentimento em meu poder.

Assinatura do paciente

Assinatura de testemunha

Assinatura do investigador

Lisboa, ____ de _____ de 201__.

ANEXO IVa

FICHA CLÍNICA DO ENSAIO CLÍNICO DO IPOLFG



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

FICHA CLÍNICA – 1.ª Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: ____ **Número do IPO:** ____

PROCEDIMENTOS A REALIZAR:

- ☐ **Identificação do Doente + Critérios de Inclusão e Exclusão**
- ☐ **Consentimento Informado (em duplicado)**
- ☐ **Anamnese** (caracterização do tumor, modalidades de tratamento e outras causas de hipossalivação)
- ☐ **Questionários:** XI (Anexo 1), ODMQ (Anexo 2), OHIP-14 (Anexo 3) e GRIXQ (Anexo 4)
- ☐ **Escovagem Dentária + SSNE e SSEM (Anexo 5)**

IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE:

Nome: _____ Sexo: ☐ M ☐ F

Data de Nascimento: ____/____/____ Nacionalidade: ☐ Portuguesa ☐ Outra _____

Profissão: _____ Habilitações Literárias: _____

Situação Profissional: ☐ Empregado ☐ Desempregado ☐ Estudante ☐ Reformado

Estado Civil: ☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Divorciado ☐ Viúvo

Tem habitação própria: ☐ Sim ☐ Não

Residência: _____ Tlf: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

Critérios de Inclusão: doentes tratados com RT + hipossialícos ou xerostómicos

Critérios de Exclusão: menores de 18 anos, portadores PT bimaxilar, grávidas e lactantes

O doente cumpre os critérios de inclusão e exclusão? ☐ Sim ☐ Não (_____)

ANAMNESE:

I. Caracterização do tumor

Tipo histológico: _____ Classificação TNM: _____

Localização:

☐ Orofaringe ☐ Nasofaringe ☐ Hipofaringe ☐ Laringe ☐ Glândulas salivares ☐ Outra

II. Modalidades de tratamento: ☐ C+RT ☐ C+RT+QT ☐ RT ☐ RT+QT ☐ Outro

II.a) Cirurgia

Data: ____/____/____ Local: ☐ Externo ☐ IPO

II.b) Quimioterapia

Início: ____/____/____ Conclusão: ____/____/____ Local: ☐ Externo ☐ IPO

N.º ciclos: ____ Fármacos: _____ Via de administração: ____

II.c) Radioterapia

Início: ____/____/____ Conclusão: ____/____/____ Local: ☐ Externo ☐ IPO

Tipo: ☐ Convencional ☐ IMRT ☐ 3D-CRT ☐ Braquiterapia ☐ Outro

Dose total: ____ Gy N.º ciclos: ____

Duração: ____ vez(es)/dia, ____ vez(es)/semana, ____ semanas

Localização: _____ ☐ Unilateral ☐ Bilateral

Radioproteção: ☐ N ☐ S (☐ Amifostina ☐ Outro _____)

II.d) Terapêutica associada

☐ Bisfosfonatos (Quais? _____ Início: ____/____/____ Fim: ____/____/____)

☐ Imunossupressores (Quais? _____ Início: ____/____/____ Fim: ____/____/____)

III. Outras causas de hipossalivação

☐ Fármacos xerostomizantes (Quais? _____)

☐ Doenças sistémicas (Quais? _____)

Hábitos: ☐ Tabágicos ☐ Alcoólicos ☐ Toxifílicos

Data da próxima consulta: ____/____/____ **Obs.:** _____



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

FICHA CLÍNICA – 2.ª Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: ____ **Número do IPO:** ____

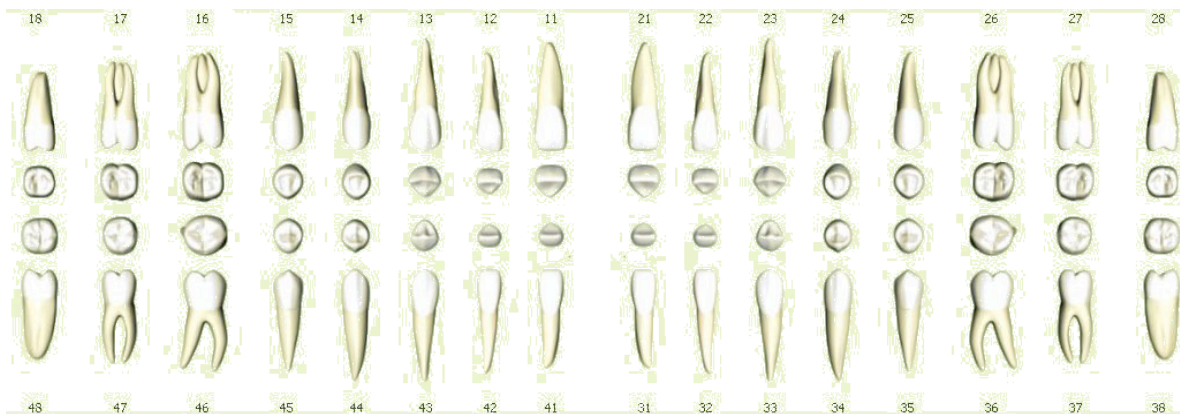
PROCEDIMENTOS A REALIZAR:

- ☐ Exame Objectivo (☐ Índice CPO e ☐ Efeitos Secundários da Radioterapia)
- ☐ Questionários: XI (Anexo 1), ODMQ (Anexo 2), OHIP-14 (Anexo 3) e GRIXQ (Anexo 4)
- ☐ SSNE e SSEG (Anexo 5) + Libertação de Flúor (Anexo 6)
- ☐ Entrega dos produtos: A (novo sistema) ou B (colutório de receita magistral)

ÍNDICE CPO:

N.º de dentes cariados ____, perdidos ____ e obturados _____. [Índice CPO: _____]

Dentes com cárie cervical: _____



Tem necessidade de tratamento periodontal? ☐ Sim ☐ Não (Tem: ☐ PI ☐ BP ☐ HS ☐ MD)

É portador de prótese removível? ☐ Sim ☐ Não

SUPERIOR: ☐ Total ☐ Parcial Acrílica ☐ Parcial Esquelética

INFERIOR: ☐ Total ☐ Parcial Acrílica ☐ Parcial Esquelética

As próteses têm adequada características de: ☐ Estabilidade ☐ Retenção ☐ Oclusão ☐ Estética

EFEITOS SECUNDÁRIOS DA RADIOTERAPIA:

☐ Mucosites e/ou dermatites

Grau: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Tempo de evolução: _____

Localização: _____

☐ Candidíases orais e/ou esofágicas

Tipo: ☐ Atrófica/Eritematosa ☐ Pseudomenbranosa ☐ Hiperplásica

Tempo de evolução: _____

Localização: _____

Outras: ☐ Queilite angular ☐ Glossite rombóide mediana ☐ Estomatite protética

☐ Outras infecções intra-orais

Tipo: ☐ Bacterianas ☐ Virais ☐ Fúngicas (Qual? _____)

Localização: _____

☐ Alterações locais ou regionais (dentárias, orais e maxilofaciais)

☐ Cáries dentárias (Em que dentes? _____)

☐ Gengivite e alterações periodontais

☐ Disgeusia (alterações do paladar)

☐ Disfagia

☐ Halitose

☐ Xerostomia

☐ Dor ou ardor bucal

☐ Osteorradionecrose

☐ Trismus

☐ Outras (Quais? _____)

☐ Alterações sistêmicas

☐ Alopecia

☐ Hiperpigmentação

☐ Telangiectasias

☐ Náuseas e vômitos

☐ Outras (Quais? _____)

Data da próxima consulta: _____/_____/_____ **Obs.:** _____



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

FICHA CLÍNICA – 3.^a Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____

Número do IPO: _____

PROCEDIMENTOS A REALIZAR:

- ☐ **Questionários: XI (Anexo 1), ODMQ (Anexo 2), OHIP-14 (Anexo 3) e GRIXQ (Anexo 4)**
- ☐ **Devolução dos produtos anteriormente entregues**

Data da próxima consulta: ____/____/____ **Obs.:** _____



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

FICHA CLÍNICA – 4.ª Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____

Número do IPO: _____

PROCEDIMENTOS A REALIZAR:

- ☐ **Questionários: XI (Anexo 1), ODMQ (Anexo 2), OHIP-14 (Anexo 3) e GRIXQ (Anexo 4)**
- ☐ **SSNE e SSEG (Anexo 5) + Libertação de Flúor (Anexo 6)**
- ☐ **Entrega dos produtos: A (novo sistema) ou B (colutório de receita magistral)**

Data da próxima consulta: ____/____/____ **Obs.:** _____



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

FICHA CLÍNICA – 5.^a Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____

Número do IPO: _____

PROCEDIMENTOS A REALIZAR:

- ☐ **Questionários: XI (Anexo 1), ODMQ (Anexo 2), OHIP-14 (Anexo 3) e GRIXQ (Anexo 4)**
- ☐ **Devolução dos produtos anteriormente entregues**

Data da próxima consulta: ____/____/____ **Obs.:** _____



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

ANEXO 1 – ____^a Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____ Número do IPO: _____

⇒ Com que frequência sente a boca seca? ☐ Nunca ☐ Ocasionalmente ☐ Frequentemente ☐ Sempre

Escala de xerostomia [*Xerostomia inventory*, XI]

QUESTÃO:	<i>Nunca</i> (1)	<i>Ocasionalmente</i> (2)	<i>Com frequência</i> (3)
1. Sinto a boca seca durante as refeições			
2. Sinto a boca seca			
3. Tenho dificuldade em comer alimentos secos			
4. Tenho dificuldade em engolir certos alimentos			
5. Sinto os lábios secos			
Pontuação total			



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

ANEXO 2 – ____^a Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____

Número do IPO: _____

Questionário objectivo sobre a boca seca [Objective dry mouth questionnaire, ODMQ]

PONTUAÇÃO RELATIVA A SECURA DOS LÁBIOS: ____

0: Secura e cieiro nos cantos dos lábios e/ou contorno labial.

1: Contorno labial seco.

2: Tecido seco, gretado e/ou fissurado.

3: Queilite angular, vermelhidão ou fissuras na comissura.

PONTUAÇÃO RELATIVA A SECURA DA MUCOSA BUCAL: ____

0: Normal

1: Aspecto seco, mas o tecido não adere à espátula lingual.

2: Aspecto seco e o tecido adere à espátula lingual.

3: Aspecto seco, o tecido adere à espátula lingual e a localização de um ou de ambos os canais parotídeos não é aparente.

PONTUAÇÃO RELATIVA À RESERVA DE SALIVA: ____

0: A saliva acumula-se no pavimento bucal.

1: A saliva não se acumula no pavimento bucal.

PONTUAÇÃO RELATIVA À PALPAÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES: ____

Sinais de edema grave das glândulas, sensibilidade à palpação ou incapacidade de desencadear a excreção de saliva pelos canais de Wharton ou Stenson. O fluxo limitado a 1 ou 2 gotas, viscoso, ou contaminado com sangue ou pus é classificado como ausência de saliva.

0: Ausência de qualquer dos sintomas atrás indicados.

1: Presença de pelo menos um dos sintomas.

PONTUAÇÃO TOTAL: _____



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

ANEXO 3 – _____^a Consulta | Data: _____/_____/_____

Código do Doente/Intervenção: _____

Número do IPO: _____

OHIP-14 [Oral Health Impact Profile]

Nas últimas 2 semanas, devido a problemas com os seus dentes, a sua boca ou as suas próteses:

QUESTÃO:	<i>Nunca</i> (0)	<i>Raramente</i> (1)	<i>Às vezes</i> (2)	<i>Repetidamente</i> (3)	<i>Sempre</i> (4)
1. Teve problemas em pronunciar alguma palavra?					
2. Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?					
3. Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?					
4. Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?					
5. Sentiu-se preocupado(a)?					
6. Sentiu-se nervoso(a)?					
7. A sua alimentação ficou prejudicada?					
8. Teve que interromper as suas refeições?					
9. Encontrou dificuldade para relaxar?					
10. Sentiu-se envergonhado(a)?					
11. Ficou irritado(a) com as outras pessoas?					
12. Teve dificuldade em realizar as suas tarefas diárias?					
13. Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?					
14. Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas actividades?					
Pontuação total					



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

ANEXO 4 – ____^a Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____ **Número do IPO:** _____

⇒ Com que frequência sente a boca seca? ☐ Nunca ☐ Ocasionalmente ☐ Frequentemente ☐ Sempre

GRIXQ [*Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire*]

QUESTÃO:	Nada (1)	Um pouco (2)	Consideravelmente (3)	Muito (4)
1. Sentiu a boca seca durante o dia?				
2. Sentiu a boca seca ao ar livre?				
3. Teve dificuldades em comer devido à secura da boca?				
4. Sentiu a boca seca durante as suas actividades?				
5. Teve dificuldades em falar devido à secura da boca?				
6. Bebeu mais durante o dia devido à secura da boca?				
7. Sentiu a boca seca durante a noite?				
8. Teve dificuldades em dormir devido à secura da boca?				
9. Necessitou de beber durante a noite devido à secura da boca?				
10. Sentiu a saliva pegajosa durante o dia?				
11. Teve dificuldades em comer devido à saliva pegajosa?				
12. Teve dificuldades em falar devido à saliva pegajosa?				
13. Sentiu a saliva pegajosa durante a noite?				
14. Teve dificuldades em dormir devido à saliva pegajosa?				
Pontuação total				



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

ANEXO 5 – ____^a Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____ Número do IPO: _____

Tempo de colheita	Peso do Fal ou Epp	Peso do Funil	Peso do Fal ou Epp (+ Funil) + Saliva	Medição de pH 1	Medição de pH 2	Medição de pH 3
SECREÇÃO SALIVAR NÃO ESTIMULADA (BASAL)						
15'						
SECREÇÃO SALIVAR ESTIMULADA MECANICAMENTE						
4'						
8'						
10'				Titulação (saliva estimulada 20 min/durante primeiros 8 min) Capacidade tampão (aos 50µl): Alta (>5.5), Média (4.5-5.5) ou Baixa (<4.5)		
15'						
20'						
SECREÇÃO SALIVAR ESTIMULADA GUSTATIVAMENTE						
4'						
8'						
10'						
15'						
20'						
Minuto da dissolução completa do comprimido: _____						

Obs.: _____



Projecto de Investigação: *Ensaio clínico de um novo estimulante gustativo da secreção salivar*

ANEXO 6 – ____^a Consulta | Data: ____/____/____

Código do Doente/Intervenção: _____ Número do IPO: _____

LIBERTAÇÃO DE FLÚOR

Colheita (tempo)	Peso do Tubo	Peso do Funil	Peso do Tubo + Funil e Saliva	[F-] ppm 1	[F-] ppm 2	Medição pH 1	Medição pH 2	Medição pH 3
ESTIMULAÇÃO BASAL (15 min)								
ESTIMULAÇÃO GUSTATIVA (20 min)	<input type="checkbox"/> A (comprimido) ou <input type="checkbox"/> B (colutório)							
4'								
8'								
10'								
15'								
20'								
Volume total								
Minuto da dissolução completa do comprimido (A): _____								

Obs.: _____

ANEXO IVb

CONSENTIMENTO INFORMADO DO ENSAIO CLÍNICO DO IPOLFG



**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
(GRUPO DE INVESTIGAÇÃO EM BIOQUÍMICA E BIOLOGIA ORAL)
E INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA**

CONSENTIMENTO INFORMADO

TÍTULO

Avaliação experimental da utilização de um estimulante gustativo da secreção salivar em doentes irradiados da cabeça e pescoço.

LOCAL

Instituto Português de Oncologia de Lisboa e Laboratório do Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

INVESTIGADORES

Prof. Doutor Daniel de Sousa, Prof. Doutor António da Mata, Prof. Doutor Duarte Marques, Dr. Filipe Freitas e Dr. Rúben Trindade.

CONTACTOS PARA ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS

Dr. Filipe Freitas – 917 040 316

OBJECTIVO

Solicita-se ao paciente que participe num projecto de 12 meses para avaliação do potencial erosivo e capacidade secretória de um estimulante gustativo da secreção salivar.

RISCOS PARA O PACIENTE

Não existem quaisquer riscos para o paciente neste estudo.

DIREITO A RECUSA

Os pacientes podem recusar a participação no estudo em qualquer altura, sem prejuízo próprio.

DIREITO A PRIVACIDADE

Os resultados deste estudo serão alvo de tratamento estatístico podendo ainda ser divulgados e publicados cientificamente. No entanto, a privacidade dos pacientes será sempre protegida, uma vez que as identidades dos mesmos nunca serão reveladas.

DESCRIÇÃO SUMÁRIA DO ESTUDO

Os participantes neste estudo terão que comparecer a 5 consultas em datas diferentes caso correspondam aos critérios de inclusão previamente definidos:

1ª Consulta – Tempo total decorrido: 45 minutos (preenchimento de questionários, escovagem dentária, colheita de saliva basal e estimulada);

2ª Consulta – Tempo total decorrido: 50 minutos (preenchimento de questionários, exame objectivo, escovagem dentária, colheita de saliva basal e estimulada);

3ª Consulta – Tempo total decorrido: 10 minutos (preenchimento de questionários);

4ª Consulta – Tempo total decorrido: 45 minutos (preenchimento de questionários, escovagem dentária, colheita de saliva basal e estimulada);

5ª Consulta – Tempo total decorrido: 10 minutos (preenchimento de questionários).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INTERVENÇÃO

I - ESCOVAGEM DENTÁRIA

A escovagem dentária deverá ser efectuada com uma escova de cerdas médias e pasta dentífrica facultada pelo colaborador do projecto de erosão dentária. Para que todos os dentes fiquem bem escovados e nenhum fique esquecido, deverá efectuar uma escovagem de uma forma ordenada e lógica. Iniciar a escovagem pelos dentes do maxilar superior, primeiro por fora, depois por dentro e por fim as superfícies mastigatórias. Depois, passar para o maxilar inferior e primeiro por fora, depois por dentro e por fim as superfícies mastigatórias.

Colocar a escova com um ângulo de 45° em relação ao dente, de modo a que as cerdas da escova entrem no espaço entre o dente e a gengiva e executar movimentos de vai-vém (frente para trás) curtos. Nos dentes da frente, do lado de dentro colocar a escova na vertical e fazer movimentos para baixo e para cima. Nas superfícies dentárias mastigatórias fazer um ligeiro movimento de esfregar.

II - COLHEITA DE SALIVA

Colheita de saliva em repouso durante um tempo de 15 minutos:

- O paciente não pode ingerir alimentos nas duas horas prévias à colheita de saliva;
- O paciente deve esperar uma hora após escovagem dos dentes até à colheita da saliva;
- Durante a colheita de saliva em repouso, deverá estar sentado, de olhos abertos, com a cabeça ligeiramente inclinada para a frente e para baixo e não poderá falar;
- Ao minuto zero deverá engolir toda a saliva que contém na boca;
- Deixar acumular saliva (sem cuspir, nem engolir) durante 15 minutos, no interior da boca e cuspir para o interior do tubo facultado (o paciente poderá cuspir a cada 5 minutos para o interior do tubo facultado).

Colheita da saliva estimulada mecanicamente durante um tempo de 20 minutos:

Durante a colheita de saliva estimulada, após a aplicação pastilha de parafina, deverá estar sentado, de olhos abertos, com a cabeça ligeiramente inclinada para a frente e para baixo e não poderá falar. Durante todo o período de colheita o paciente deverá proceder à estimulação mecânica da secreção salivar através da mastigação com a pastilha de parafina. O objectivo é efectuar colheitas de saliva durante os vários tempos indicados pelo colaborador que está a fazer a colheita.

Colheita da saliva estimulada gustativamente durante um tempo de 20 minutos (durante e após utilização do estimulante salivar):

Aplicação do Produto

Colocar o comprimido facultado no dorso da língua ou bochechar com a solução fornecida durante 2 minutos. Efectua-se a colheita de saliva estimulada imediatamente após a colocação do comprimido no dorso da língua. Este dissolve-se no decorrer da colheita.

Nota: O paciente deve fazer sinal ao investigador aquando da dissolução completa do comprimido.

Durante a colheita de saliva estimulada, durante/após a aplicação do estimulante salivar, deverá estar sentado, de olhos abertos, com a cabeça ligeiramente inclinada para a frente e para baixo e não poderá falar. O objectivo é efectuar colheitas de saliva durante os vários tempos indicados pelo colaborador que está a fazer a colheita.

ASSINATURAS

Este estudo foi discutido com o paciente e todas as questões colocadas foram esclarecidas. Quaisquer questões adicionais acerca do estudo deverão ser dirigidas aos investigadores enumerados anteriormente.

Eu, _____, portador(a) do Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão número _____, declaro que autorizo a colheita de saliva por parte do Dr. _____.

Tomei conhecimento de que este estudo se realiza no âmbito da Biologia Oral, sendo a saliva submetida, posteriormente, a diversos métodos analíticos. Os resultados serão utilizados com a finalidade de determinar o potencial erosivo e capacidade secretória de um estimulante salivar.

Concordo com os termos acima descritos e ficarei com uma cópia deste consentimento em meu poder.

Assinatura do paciente

Assinatura de testemunha

Assinatura do investigador

Lisboa, ____ de _____ de 201 ____

ANEXO Va

AUTORIZAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA DO IPOLFG

Parecer da Comissão de Ética

A Comissão de Ética considera que o projecto de investigação intitulado "ENSAIO CLÍNICO DE UM NOVO ESTIMULANTE GUSTATIVO DA SECREÇÃO SALIVAR" – GIC/ 659, da responsabilidade dos investigadores principais, Professores: Dr. Daniel de Sousa - Director do Serviço de Cabeça e Pescoço do IPOFG, e do Dr. António Mata - Professor na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, está claro quanto aos objectivos, e reúne as condições éticas para um trabalho de investigação.

O estudo tem como objectivo comparar os efeitos do pH e variação do fluxo salivar, de um novo estimulante gustativo da secreção salivar com uma formulação galénica tradicional à base de ácido cítrico. Serão comparados os efeitos da radiação na variação do fluxo salivar, na capacidade tampão e no pH salivar, em pacientes a fazer o novo estimulante gustativo. O estudo do impacto da radioterapia e do uso do novo estimulante salivar na saúde oral e qualidade de vida dos doentes, será efectuado através da versão portuguesa do OHIP-49 e com questionários específicos para a avaliação da xerostomia.

Este estudo decorrerá por um período de pelo menos, 12 meses. Os 80 participantes serão pacientes com cancro da cabeça e pescoço submetidos a radioterapia. As amostras da saliva serão colhidas e armazenadas no Grupo de Investigação em Bioquímica Oral (GIBBO) ou no Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPO).

O Consentimento Informado está claro, o doente poderá sempre desistir da investigação em qualquer momento.

Lisboa, 7 de Janeiro de 2011

P' Comissão de Ética



Maria Manuela Paiva

COMISSÃO DE ÉTICA

ANEXO Vb

AUTORIZAÇÃO DO CENTRO DE INVESTIGAÇÃO DO IPOLFG



Ao Conselho de Administração do IPOLFG-EPE

Assunto: Projecto de investigação intitulado “ENSAIO CLÍNICO DE UM NOVO ESTIMULANTE GUSTATIVO DA SECREÇÃO SALIVAR” – GIC/659.

O estudo em apreciação enquadra-se nas linhas de investigação definidas pelo IPOLFG-EPE, pelo que recomendo a sua aprovação.

Com os melhores cumprimentos,

Lisboa, 13 de Outubro 2010

Prof. António Parreira

(Coordenador do Centro de Investigação do IPOLFG-EPE)

ANEXO Vc

AUTORIZAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA DA FMDUL



UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

Comissão de Ética para a Saúde

Acta nº 2/2011

Data: 27/04/2011

No dia 27 de Abril de 2011 pelas 10h00m, reuniu, nas instalações da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), a Comissão de Ética para a Saúde (CES) com a presença dos seguintes membros:

Prof. Doutor João Caramês

Prof. Doutor João Aquino Marques
Prof. Doutor Henrique Luís
Prof. Doutor António Mata
Prof. Doutor Martins do Vale
Dra. Helena Matos

Com a seguinte ordem de trabalhos:

PONTO 1 – Eleição do Presidente da CES.

PONTO 2 – Análise dos seguintes Projectos de Investigação:

- "Validação para a língua portuguesa de questionários de avaliação de xerostomia e qualidade de vida relacionada com a saúde oral", Projecto desenvolvido pelo Grupo de Investigação em Bioquímica e Biologia Oral;
- "Cuidados de saúde oral prestados a idosos institucionalizados", orientado pela Profª Doutora Sofia Arantes e Oliveira;
- "Prevalência, gravidade e factores de risco da cárie precoce da infância no distrito de Lisboa" da autoria da Mestre Sónia Mendes.

PONTO 3 – Outros assuntos de interesse

PONTO 2

O Prof. Doutor António Mata apresentou o estudo "Validação para a língua portuguesa de questionários de avaliação de xerostomia e qualidade de vida relacionada com a saúde oral", desenvolvido pelo Grupo de Investigação em Bioquímica e Biologia Oral, ausentando-se de seguida da sala para que melhor os restantes membros pudessem deliberar.

O estudo foi aprovado por todos com a ressalva de que teria de ser feito um esclarecimento no consentimento informado acerca da recolha de saliva a efectuar aos inquiridos.

ANEXO VIa

COMPOSIÇÃO DO NOVO SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO SALIVAR
(EGSS DA INTERVENÇÃO DE TESTE)

El producto XEROS DENTAID COMPRIMIDOS cumple con la Directiva marco del Consejo 76/768/CEE relativa a los productos cosméticos y es un producto de libre venta y sin receta médica. En España ha sido registrado como producto “DENT” cumpliendo la Disposición Adicional Segunda del REAL DECRETO 1599/1997, del 17 de octubre sobre productos cosméticos (que es la transposición de la Directiva marco del Consejo 76/768/CEE a la legislación española).




ANEXO DEL CERTIFICADO PS MLB/AP CH 917/2009 DE FECHA 28/09/2009

Pág. 2 de 2

COMPOSICIÓN CUANTITATIVA

XEROS DENTAID COMPRIMIDOS N° DE REGISTRO 1149-DT

XILITOL	63,9363 %
ACIDO MALICO	4,33 %
FLUORURO SODICO	0,083 %
SORBITOL	27,2727 %
ESTEARATO MAGNESICO	2,2727 %
AROMA DE NARANJA	1,5151 %
FOSFATO DISODICO	0,606 %

 **agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios**
Subdirección General de
Productos Sanitarios

COMPOSICIÓN - XEROS® DENTAID:

- **Comprimidos**

Xilitol (421,98 mg), Ácido Málico (28,56 mg), Fluoruro Sódico (0,55 mg)

- **Gel**

Betaína (1,00%), Aloe Vera (0,05%), Xilitol (10,00%), Fluoruro Sódico (0,0033%)

- **Pasta dentífrica**

Betaína (4,00%), Xilitol (10,00%), Alantoína (0,10%), Fluoruro Sódico (0,32%)

- **Colutorio**

Betaína (1,33%), Xilitol (3,30%), Alantoína (0,10%), Fluoruro Sódico (0,05%)

ANEXO VIb

COMPOSIÇÃO DO ESTIMULANTE SALIVAR EM USO NO IPOLFG
(EGSS DA INTERVENÇÃO DE CONTROLO)



**INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA
FRANCISCO GENTIL E.P.E.**

Os doentes submetidos a tratamentos com radioterapia da cabeça e pescoço, acompanhados no IPOLFG, com queixas de xerostomia, são aconselhados a utilizar um colutório de receita magistral, dispensado pelos serviços farmacêuticos do hospital, numa diluição de 1:1 com água, com a seguinte composição:

SALIVA ARTIFICIAL

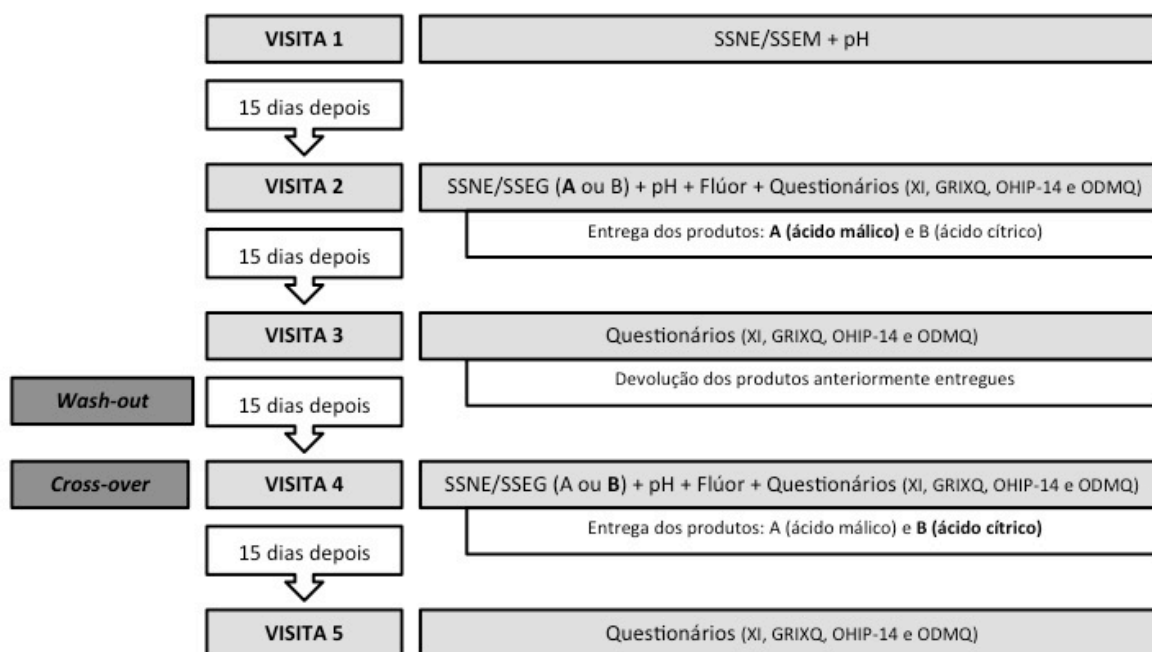
Ácido cítrico monohidratado	Gr	6,75
Glicerina	mL	150
Água cloroformada com essências de limão	mL	25
Água desionizada	mL	1000 qbp

ANEXO VII

FLUXOGRAMA DO DESENHO EXPERIMENTAL DO ENSIO CLÍNICO

SISTEMATIZAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS VISITAS DO ENSAIO CLÍNICO

Doentes com cancro da cabeça e pescoço recrutados após concluída a radioterapia



LEGENDA:

SSNE – secreção salivar não estimulada

SSEM – secreção salivar estimulada mecanicamente

SSEG – secreção salivar estimulada gustativamente

OHIP-14 – *oral health impact profile*

GRIXQ – *Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire*

XI – *xerostomia inventory*

ODMQ – *objective dry mouth questionnaire*

ANEXO VIII

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caraterísticas demográficas e salivares da amostra estudada no no IPR para validação de questionários de saúde.	154
Tabela 2 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-XI.	156
Tabela 3 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-XI e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.	157
Tabela 4 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-DMQ.	159
Tabela 5 - Caraterísticas demográficas e salivares da amostra estudada no IPOLFG.	196
Tabela 6 - Resultados das pontuações da pergunta padrão nas duas visitas.	197
Tabela 7 - Frequência e percentagem das respostas da pergunta padrão nas duas visitas.	197
Tabela 8 - Dados obtidos por cada participante na pergunta padrão na visita 1 e 2.	199
Tabela 9 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-SXI (média e desvio padrão).	200
Tabela 10 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-SXI na visita 1.	203
Tabela 11 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-SXI na visita 2.	204
Tabela 12 - Dados obtidos por cada participante na VP-SXI na visita 1.	205

Tabela 13 - Dados obtidos por cada participante na VP-SXI na visita 2.	206
Tabela 14 - Matriz de correlação entre itens da VP-SXI da visita 1.	207
Tabela 15 - Matriz de correlação entre itens da VP-SXI da visita 2.	207
Tabela 16 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-SXI.	208
Tabela 17 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-SXI na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.	209
Tabela 18 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-ODMQ (média e desvio padrão).	214
Tabela 19 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-ODMQ na visita 1.	217
Tabela 20 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-ODMQ na visita 2.	218
Tabela 21 - Dados obtidos por cada participante na VP-ODMQ na visita 1.	219
Tabela 22 - Dados obtidos por cada participante na VP-ODMQ na visita 2.	220
Tabela 23 - Matriz de correlação entre itens da VP-ODMQ da visita 1.	221
Tabela 24 - Matriz de correlação entre itens da VP-ODMQ da visita 2.	221

Tabela 25 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-ODMQ.	222
Tabela 26 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-ODMQ na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.	223
Tabela 27 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-GRIXQ (média e desvio padrão).	228
Tabela 28 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 1.	231
Tabela 29 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 2.	232
Tabela 30 - Dados obtidos por cada participante na VP-GRIXQ na visita 1.	234
Tabela 31 - Dados obtidos por cada participante na VP-GRIXQ na visita 2.	235
Tabela 32 - Matriz de correlação entre itens da VP-GRIXQ da visita 1.	237
Tabela 33 - Matriz de correlação entre itens da VP-GRIXQ da visita 2.	237
Tabela 34 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e respetivo intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-GRIXQ.	238
Tabela 35 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-GRIXQ na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.	239

Tabela 36 - Resultados das pontuações obtidas em ambas as administrações do questionário VP-OHIP14 (média e desvio padrão).	244
Tabela 37 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 1.	247
Tabela 38 - Frequência e percentagem da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 2.	248
Tabela 39 - Dados obtidos por cada participante na VP-OHIP14 na visita 1.	250
Tabela 40 - Dados obtidos por cada participante na VP-OHIP14 na visita 2.	251
Tabela 41 - Matriz de correlação entre itens da VP-OHIP14 da visita 1.	253
Tabela 42 - Matriz de correlação entre itens da VP-OHIP14 da visita 2.	253
Tabela 43 - Coeficiente de correlação intra-classe (CCIC) e intervalo de confiança de 95%. Coeficiente de correlação item-total (CCIT) para cada visita para a VP-OHIP14.	254
Tabela 44 - Correlação de Pearson entre a pontuação total do questionário VP-OHIP14 na visita 1 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.	254
Tabela 45 - Resultados das pontuações por domínio, obtidas em ambas as administrações do questionário VP-OHIP14 (média e desvio padrão).	256
Tabela 46 - Correlação de Pearson entre a pontuação parcial de cada domínio do questionário VP-OHIP14 e os fluxos salivares basal, estimulado e diferencial.	256

Tabela 47 - Resumo dos principais valores, resultantes dos testes aplicados a cada um dos questionários de saúde oral.	257
Tabela 48 - Caraterísticas demográficas da amostra do ensaio clínico.	275
Tabela 49 - Caraterísticas da doença tumoral da amostra do ensaio clínico.	277
Tabela 50 - Caraterísticas do tratamento oncológico da amostra do ensaio clínico.	278
Tabela 51 - Dados do índice CPO e da presença de efeitos secundários da radioterapia.	279
Tabela 52 - Dados de índole pessoal ou socioprofissional.	280
Tabela 53 - Dados relativos à condição oral dos doentes.	280
Tabela 54 - Valores dos fluxos salivares não estimulados, determinados nas visitas 1, 2 e 4, expressos em ml.min^{-1} .	282
Tabela 55 - Valores dos fluxos salivares estimulados mecanicamente, determinados na visita 1, expressos em ml.min^{-1} .	283
Tabela 56 - Análise estatística descritiva do fluxos salivares estimulados mecanicamente, nos diferentes tempos, expressos em ml.min^{-1} .	284
Tabela 57 - Valores dos fluxos salivares estimulados gustativamente com o comprimido contendo ácido málico, determinados na visita 2 ou 4, expressos em ml.min^{-1} .	287

Tabela 58 - Valores dos fluxos salivares estimulados gustativamente com o comprimido contendo ácido cítrico, determinados na visita 2 ou 4, expressos em ml.min ⁻¹ .	288
Tabela 59 - Análise estatística descritiva dos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, expressos em ml.min ⁻¹ .	291
Tabela 60 - Análise estatística comparativa do fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos.	292
Tabela 61 - Análise estatística descritiva dos diferentes fluxos salivares, expressos em ml.min ⁻¹ .	293
Tabela 62 - Análise estatística comparativa dos diferentes fluxos salivares.	295
Tabela 63 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	297
Tabela 64 - Média (e desvio padrão) para a pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da SRM, ES e SEM.	298
Tabela 65 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	298
Tabela 66 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	302
Tabela 67 - Média e desvio padrão para a pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da SRM, ES e SEM.	303

Tabela 68 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	303
Tabela 69 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	306
Tabela 70 - Média e desvio padrão para a pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da SRM, ES e SEM.	307
Tabela 71 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	307
Tabela 72 - Média (e desvio padrão) para a pontuação de cada pergunta do OHIP-14, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	311
Tabela 73 - Média e desvio padrão para a pontuação total e domínios do OHIP-14 antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da SRM, ES e SEM.	312
Tabela 74 - Percentagem (e limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%) para as alterações na pontuação total e subdimensões do OHIP-14 antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	313
Tabela 75 - Determinação do pH no fluxo salivar não estimulado.	316
Tabela 76 - Determinação do pH e capacidade tampão no fluxo salivar estimulado mecanicamente.	317

Tabela 77 - Média do pH nos fluxos salivares estimulados gustativamente.	318
Tabela 78 - Análise estatística descritiva da média do pH nos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, para ambos os ácidos.	319
Tabela 79 - Análise estatística comparativa do pH nos fluxos salivares estimulados gustativamente.	320
Tabela 80 - Tabela de contingência relativa à ocorrência de pH salivar inferior a 4,5 ou 5,5 por mais de um minuto, para ambos os ácidos.	321
Tabela 81 - Análise estatística da relação entre o número de eventos com pH inferior a 4,5 e 5,5 e o ácido administrado para a estimulação da secreção salivar.	322
Tabela 82 - Análise estatística descritiva do pH nos diferentes fluxos salivares.	323
Tabela 83 - Análise estatística comparativa do pH nos diferentes fluxos salivares.	325
Tabela 84 - Presença de flúor no fluxo salivar não estimulado.	326
Tabela 85 - Análise estatística descritiva da média do flúor total libertado e da sua concentração nos fluxos salivares estimulados gustativamente, para ambos os ácidos.	327
Tabela 86 - Análise estatística descritiva da média do flúor total libertado nos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, expressa em mg.	331
Tabela 87 - Análise estatística descritiva da média da concentração de flúor nos fluxos salivares estimulados gustativamente, nos diferentes tempos, expressa em ppm.	332

Tabela 88 - Análise estatística comparativa do flúor total libertado e da sua concentração nos fluxos salivares estimulados gustativamente com os dois ácidos.	333
Tabela 89 - Efeito de variáveis preditivas nas fluxos salivares estimulados gustativamente com ambos os ácidos, bem como na variação das pontuações dos questionários.	336
Tabela 90 - Análise estatística comparativa para a par da influência do estado civil no fluxo salivar estimulado com ácido málico e na pontuação do OHIP-14.	336
Tabela 91 - Frequência e percentagem dos resultados da análise dicotómica das variáveis demográficas e relacionadas com a doença ou tratamento oncológico.	337
Tabela 92 - Efeito das variáveis demográficas e relacionadas com a doença ou tratamento oncológico nos fluxos salivares estimulados gustativamente com ambos os ácidos, bem como na variação da pontuação dos questionários.	338
Tabela 93 - Estudos com avaliação da eficácia de estimulantes gustativos salivares.	348-9

ANEXO IX

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-XI em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.	158
Figura 2 - Fluxograma do desenho experimental com os resultados do recrutamento e participação da amostra no estudo para validação de questionários.	195
Figura 3 - Gráfico com a percentagem das respostas da pergunta padrão na visita 1.	198
Figura 4 - Gráfico com a percentagem das respostas da pergunta padrão na visita 2.	198
Figura 5 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-SXI na visita 1.	201
Figura 6 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-SXI na visita 2.	201
Figura 7 - Gráfico com as pontuações totais da VP-SXI na duas visitas.	202
Figura 8 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-SXI na visita 1.	203
Figura 9 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-SXI na visita 2.	204
Figura 10 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-SXI na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.	210
Figura 11 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-SXI com a pergunta padrão na visita 1.	211

Figura 12 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-SXI com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 1.	211
Figura 13 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-SXI com a pergunta padrão na visita 2.	212
Figura 14 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-SXI com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 2.	212
Figura 15 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-ODMQ na visita 1.	215
Figura 16 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-ODMQ na visita 2.	215
Figura 17 - Gráfico com as pontuações totais da VP-ODMQ na duas visitas.	216
Figura 18 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-ODMQ na visita 1.	217
Figura 19 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-ODMQ na visita 2.	218
Figura 20 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-ODMQ na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.	224
Figura 21 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-ODMQ com a pergunta padrão na visita 1.	225

Figura 22 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-ODMQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 1.	225
Figura 23 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-ODMQ com a pergunta padrão na visita 2.	226
Figura 24 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-ODMQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 2.	226
Figura 25 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-GRIXQ na visita 1.	229
Figura 26 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-GRIXQ na visita 2.	229
Figura 27 - Gráfico com as pontuações totais da VP-GRIXQ na duas visitas.	230
Figura 28 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 1.	233
Figura 29 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-GRIXQ na visita 2.	233
Figura 30 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-GRIXQ na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.	240
Figura 31 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-GRIXQ com a pergunta padrão na visita 1.	241

Figura 32 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-GRIXQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 1.	241
Figura 33 - Gráfico com a correlação entre a pontuação total da VP-GRIXQ com a pergunta padrão na visita 2.	242
Figura 34 - Gráfico com a correlação entre a média da pontuação total da VP-GRIXQ com os vários grupos de resposta à pergunta padrão na visita 2.	242
Figura 35 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-OHIP14 na visita 1.	245
Figura 36 - Gráfico com as pontuações médias de cada pergunta da VP-OHIP14 na visita 2.	245
Figura 37 - Gráfico com as pontuações totais da VP-OHIP14 na duas visitas.	246
Figura 38 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 1.	249
Figura 39 - Gráfico com as percentagens da pontuação total da VP-OHIP14 na visita 2.	249
Figura 40 - Diagramas de dispersão da pontuação total do questionário VP-OHIP14 na visita 1, em função do fluxo salivar basal (a), estimulado (b) e diferencial (c). Retas de regressão e interpolação para um intervalo de confiança de 95%.	255
Figura 41 - Fluxograma do desenho experimental com os resultados do recrutamento e participação da amostra no ensaio clínico.	274

Figura 42 - Pirâmide com as características demográficas da amostra do ensaio clínico (frequência de gênero e idade).	276
Figura 43 - Gráficos de barras com as características demográficas da amostra do ensaio clínico (percentagem de gênero e idade).	276
Figura 44 - Gráfico do tipo <i>boxplot</i> com a variação ao longo do tempo do fluxo salivar estimulado mecanicamente, expressos em ml.min^{-1} .	285
Figura 45 - Gráfico com a variação ao longo do tempo da média do fluxo salivar estimulado mecanicamente, expressa em ml.min^{-1} , com os intervalos de confiança (95%).	285
Figura 46 - Gráfico de barras com a variação ao longo do tempo da média do fluxo salivar estimulado mecanicamente, determinada na visita 1, expressa em ml.min^{-1} .	286
Figura 47 - Gráfico com a variação ao longo do tempo da média dos fluxos salivares estimulados gustativamente para ambos os ácidos, determinados nas visitas 2 ou 4, expressos em ml.min^{-1} , com os respectivos intervalos de confiança (95%).	289
Figura 48 - Gráfico com a variação ao longo do tempo dos fluxos salivares estimulados gustativamente, expressos em ml.min^{-1} , com os respectivos intervalos de confiança (95%).	290
Figura 49 - Gráfico com a variação ao longo do tempo dos fluxos salivares estimulados gustativamente, expressos em ml.min^{-1} .	290
Figura 50 - Gráfico de barras com a média dos diferentes fluxos salivares, expressa em ml.min^{-1} , com os respectivos intervalos de confiança (95%).	294

Figura 51 - Gráfico do tipo <i>boxplot</i> com os valores dos diferentes fluxos salivares, expressos em ml.min^{-1} .	294
Figura 52 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do SXI, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.	299
Figura 53 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do SXI, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.	299
Figura 54 - Gráfico com a média da pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respetiva variação entre visitas.	300
Figura 55 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do SXI, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	300
Figura 56 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do GRIXQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.	304
Figura 57 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do GRIXQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.	304
Figura 58 - Gráfico com a média da pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respetiva variação.	305
Figura 59 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do GRIXQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	305
Figura 60 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do ODMQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.	308

Figura 61 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do ODMQ, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.	308
Figura 61 - Gráfico com a média da pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respetiva variação.	309
Figura 63 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do ODMQ, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	309
Figura 64 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do OHIP-14, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido málico.	314
Figura 65 - Gráfico com a média da pontuação de cada pergunta do OHIP-14, antes e depois da utilização do estimulante gustativo salivar com ácido cítrico.	314
Figura 66 - Gráfico com a média da pontuação total do OHIP-14, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar, bem como da respetiva variação.	315
Figura 67 - Gráfico com a percentagem das alterações da pontuação total do OHIP-14, antes e depois da utilização de cada estimulante gustativo salivar.	315
Figura 68 - Gráfico com o pH salivar médio ao longo do tempo de estimulação gustativa.	318
Figura 69 - Gráfico de barras com a média do pH nos diferentes fluxos salivares, com os respetivos intervalos de confiança (95%).	324
Figura 70 - Gráfico do tipo <i>boxplot</i> com a média do pH nos diferentes fluxos salivares.	324

Figura 71 - Gráfico de barras com a média do flúor total libertado na saliva, expressa em mg, com os respetivos intervalos de confiança (95%).	328
Figura 72 - Gráfico de barras com a média da concentração de flúor na saliva, expressa em ppm, com os respetivos intervalos de confiança (95%).	328
Figura 73 - Gráfico do tipo <i>boxplot</i> com a média do flúor total libertado na saliva, expressa em mg.	329
Figura 74 - Gráfico do tipo <i>boxplot</i> com a média da concentração de flúor na saliva, expressa em ppm.	329
Figura 75 - Gráfico com a média do flúor libertado na saliva ao longo do tempo de estimulação gustativa, expressa em mg.	330
Figura 76 - Gráfico com a média da concentração de flúor na saliva ao longo do tempo de estimulação gustativa, expressa em ppm.	330
Figura 77 - Gráfico com a variação do pH salivar e da concentração de flúor ao longo do tempo na estimulação gustativa com ácido málico.	334
Figura 78 - Gráfico com a variação do pH salivar e da concentração de flúor ao longo do tempo na estimulação gustativa com ácido cítrico.	334